FACULTE DE MEDECINE

BICHAT - BEAUJON

UNIVERSITE PARIS VII

No 150

ANNEE 1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie Josée MARIANI

née le 21 Juillet 1948 à PARIS XVIIIe

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

DONNEES ACTUELLES SUR L'INFECTION ACQUISE A CYTOMEGALOVIRUS

(A propos d'un cas de myocardite à cytomégalovirus chez un nourrisson)

Président : M. H. LESTRADET, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
BICHAT - BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE
1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie Josée MARIANI

née le 21 Juillet 1948 à PARIS XVIIIe

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

DONNEES ACTUELLES SUR
L'INFECTION ACQUISE A CYTOMEGALOVIRUS

(A propos d'un cas de myocardite
à cytomégalovirus chez un nourrisson)

Président : M. H. LESTRADET, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

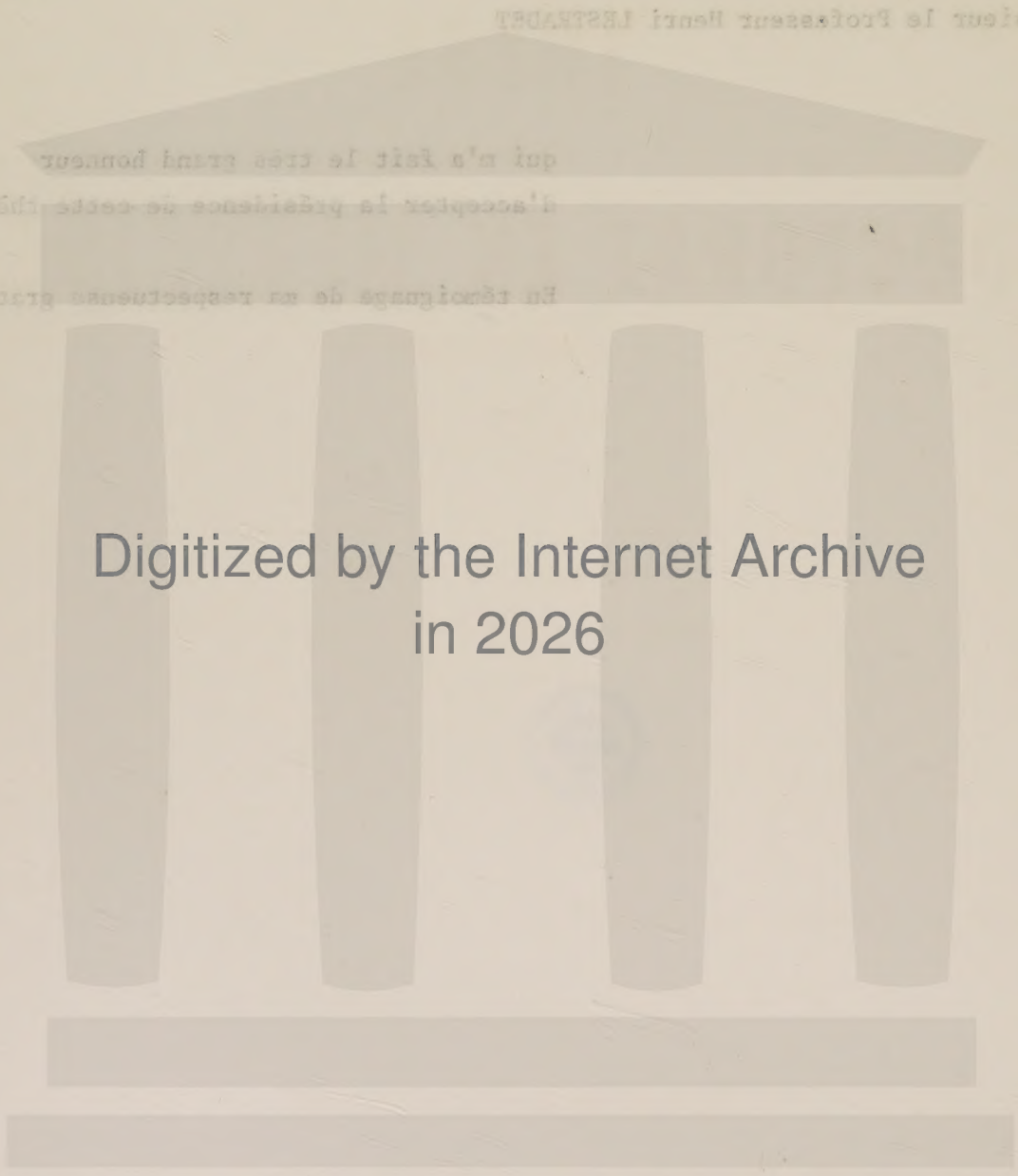
40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Henri LESTRADET

qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma respectueuse gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548908_0013

A Monsieur le Docteur André HERRAULT

qui m'a accueillie dans son Service et m'a permis de réaliser ce travail.

En témoignage de grande reconnaissance pour la confiance qu'il m'a accordée.

A Monsieur le Docteur André BERGAUD :

qui m'a accueillie dans son Service et
m'a permis de réaliser ce travail.

En témoignage de grande reconnaissance
pour la confiance qu'il m'a accordée.

A Monsieur le Docteur ALLANEAU

A Monsieur le Docteur CAFFIN

A Madame le Docteur DELEPINE

pour l'aide qu'ils m'ont apportée dans la préparation de ce travail.

Avec mes remerciements pour leurs conseils qui me furent d'un grand secours.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris :

- Monsieur le Professeur LAURENCE
- Monsieur le Professeur BASTIN
- Monsieur le Docteur SALET
- Monsieur le Docteur TOURNEUR
- Monsieur le Docteur MARLAND
- Monsieur le Docteur SEE

A la mémoire de mon Père,

A ma Mère,

à qui je dois tout.

A mes Frères,

A ma Soeur,

pour les encouragements qu'ils m'ont apportés.

En témoignage de ma profonde affection.

P L A N

- Introduction

- Observation

- L'infection acquise à CMV

I - Historique

II - Le virus Cytomégalique

III - Epidemiologie

1) fréquence
2) circonstances favorisantes
3) contamination

IV - Aspects Physiopathologiques

V - Clinique

A - L'infection congénitale

B - L'infection chez l'enfant et l'adulte en bonne santé.

1) l'infection inapparente
2) la mononucléose à CMV
3) autres manifestations

C - L'infection chez le nourrisson

D - L'infection sur des terrains particuliers

1) syndrome post transfusionnel
2) au cours des affections malignes
3) dans les greffes d'organes.

VI - Diagnostic

1 - Dg anatomopathologique

2 - Dg virologique

a) recherche de cellules à inclusion dans l'urine

b) l'isolement du virus

c) méthodes sérologiques

- réaction neutralisation
- fixation complément
- immunofluorescence
- agglutination des plaquettes

VII - Traitement

- Conclusion

INTRODUCTION

A partir d'un cas de myocardite à CMV chez un nourrisson (ce qui correspond à une des localisations les plus rarement décrites dans la littérature de l'infection acquise à CMV) nous allons essayer de faire le point sur l'état actuel des connaissances au sujet de cette infection.

L'infection à CMV connue depuis le début du siècle dans sa forme congénitale a suscité ces dernières années de nombreux travaux aussi bien chez le sujet sain que sur certains terrains particuliers (sujets transfusés, porteurs de néoplasies ou sous immuno dépresseurs), elle est donc tout à fait actuelle.

L'étude de l'infection congénitale, mieux connue sera volontairement passée sous silence sauf en ce qui concerne certains éléments physio pathologiques ou cliniques susceptibles d'avoir un retentissement au delà de la période néonatale.

O B S E R V A T I O N

L'enfant P... Christophe âgé de 10 mois est hospitalisé le 16 mai 1974 ; sa maladie avait débuté 5 jours auparavant par une toux grasse, émétisante et une fièvre modérée autour de 38°.

Il s'agit donc d'un nourrisson de 10 mois sans antécédents personnels ou familiaux notables ; il est bien vacciné et a reçu une prophylaxie correcte par la vitamine D.

L'examen à l'entrée montrait :

T : 77,5 cms
P : 9,7 kgs
PC : 47 cms

L'examen cardiovasculaire et abdominal était normal ; il existait des râles dans les deux champs pulmonaires et une rhinopharyngite mais pas de fièvre.

Le premier cliché thoracique fait le 17 mai découvrit des foyers de pneumopathie diffuse bilatérale, malsystématises, modifiant complétement l'image médiastinale ; il y avait de plus un discret épanchement pleural gauche.

Dès cette première radio, se posa le problème d'une possible cardiomégalie, mais les bords du coeur effacés par la pneumopathie étaient peu visibles.

La NFS à l'entrée montrait :

13.000 GB dont 71 % de lymphocytes
7 % de monocytes

(une NFS pratiquée en ville le 14.5 avait montré :

12.100 GB dont 52 % de lymphocytes
7 % de monocytes
1 % de cellules hyperbasophiles)

A ce stade, on envisage une pneumopathie virale pour laquelle on entreprend un bilan, en particulier sérologique.

Le 20 mai, on note pour la première fois une splenomégalie, quant au premier ECG fait ce jour là, il est normal.

Les clichés du 22 mai permettent de voir la persistance des opacités avec un épanchement pleural gauche plus important ; le problème du volume cardiaque restant entier.

L'épanchement est ponctionné : le liquide est hémorragique, il est stérile et à la composition suivante :

26.000 hématies	4 % poly Nucléaires
970 éléments/mm3	95 % cellules
	1 % lymphocytes

Il existe en outre des anomalies cellulaires, ce qui, compte tenu du syndrome monocytaire associé, fera pratiquer des radios de squelette et une ponction de moelle, qui seront normales.

Au cours de la première quinzaine de juin, l'évolution ne sera pas aussi favorable qu'on pouvait l'espérer.

Il y aura, certes une amélioration très nette des images pulmonaires (disparition des images floconneuses du poumon droit, disparition du foyer pulmonaire gauche et diminution très importante de l'épanchement pleural), mais la silhouette cardiaque, cette fois semblera nettement augmentée de volume ; par contre à cette période, cliniquement et électriquement le coeur reste normal. La NFS du 5.6 confirme la lymphocytose.

6.200 G blancs dont 68 % de lymphocytes.

Un dosage des Immunoglobulines sériques pratiqué le 7 juin trouve un taux d'Ig G à 984 mg/100 ml et surtout une nette augmentation des Ig M à 247 mg/100 ml (Normale : 80 $\pm$ 16) ; le MNI test est négatif.

L'enfant sort le 17 juin ; il ne pourra être revu que le 9 juillet.

A cette date, l'examen clinique est identique avec une rate palpable et une auscultation normale.

Sur le plan radiologique, si l'image pulmonaire se normalise, la silhouette cardiaque a encore augmenté de volume ; et pour la première fois, vont apparaître des anomalies à l'ECG sous la forme d'une altération diffuse de la repolarisation avec réduction des ondes T sur les précordiales.

Parallèlement parviennent les résultats sérologiques : ils seront négatifs, pour la coqueluche mais permettront d'incriminer le cyto megalovirus devant les chiffres suivants :

1er prélèvement : 25 mai : pas d'Ac titrables
2ème prélèvement : 10 juin : 1/64°

} par la méthode de déviation du complément.

Le 16 juillet : l'enfant est revu en consultation et présente quelques signes de décompensation :

Rythme cardiaque à 150/mn
Bruits du coeur assourdis
Dyspuée permanente avec polypnée à 64/mn.

Pas de galop ; pas de gros foie. On décide la réhospitalisation, et devant le nouvel ECG identique au précédent, on évoque une myopéricardite susceptible d'expliquer les troubles de la repolarisation avec aplatissement diffus de T.

Devant ce tableau, l'enfant est mis sous toni cardiaques (15 µg/kg de Digoxine) avec surveillance sous scope.

Le 18 juillet : l'état clinique est inchangé ; mais au scope, apparaissent des extrasystoles, isolées sans autres troubles ; on décide alors le transfert de l'enfant en service spécialisé de cardiologie infantile, pour préciser diagnostic et thérapeutique et placer l'enfant dans les meilleures conditions possibles de surveillance.

Il reviendra le 29 Juillet, avec une confirmation du diagnostic de myocardite à CMV, la cardiomégalie avec saillie de l'arc inférieur gauche, étant, pour les cardiologues déjà nette sur les premièrs clichés ; pendant le séjour en cardiologie, il n'y eut pas de problème particulier ; aucun signe de défaillance cardiaque, et des examens complémentaires pratiqués confirmèrent les précédents :

Rx thoracique : très gros coeur avec vascularisation pulmonaire normale.

ECG : surcharge ventriculaire gauche, avec troubles de la repolarisation en précordiales gauches.

Au retour dans le service : l'examen clinique est normal ; le tracé électrique et la radio sont inchangés ; la NFS du 30 juillet montre :

9.400 GB, 20 % polys, 75 % lymphocytes, 5 % Monocytes.

Quant au bilan hépatique, il s'averera légérement perturbé, notamment en ce qui concerne les réactions de floculation :

Bilirubine : 5 mg/l, Thymol : 3 U., Kunkel : 17 UV
Hanger = + +, Cholestérol : 1,30 g/l', Phosphatases
Alcalines : 13 U B, SGOT : 20 UI, SGPT : 15 UI

L'enfant depuis la sortie de cardiologie a le traitement suivant :

- Digoxine : 30 µg x 3/jour
- Cortancyl : 2 mg/kg/jour

Il restera hospitalisé durant tout le mois d'août ; les corticoides seront baissés régulièrement :

15 mg/j du 20 au 24 août
10 mg/j du 25 au 29 août
puis 20 mg/j unjour sur deux.

Le 2 septembre, le traitement à la sortie est le suivant :

- Cortancyl : (1 mg/kg/j) soit 20 mg/jour, 1 jour sur 2, à 8 heures du matin.
- Digoxine : 50 µg x 2 (2 fois 1 ml)/jour en deux prises à 8 heures et à 20 heures.

+ sirop K (3 c à café) + sirop Ca (2 cueillerées à soupe)

+ Stérogyl : 3 gouttes + régime sans sel strict.

L'enfant sera réhospitalisé en septembre pour une otite qui n'aura aucun retentissement sur son état ; il sera, à la suite envoyé en pouponnière à Nogent jusqu'au 25 novembre ; au moment de sa sortie, il ne recevait plus que 15 mg 1 jour sur 2, de Cortancyl mais toujours la même dose de Digoxine.

A la consultation du 9 décembre, on décide l'arrêt des corticoïdes sur 15 jours.

Le 20 janvier : Christophe ne reçoit plus de corticoïdes, il présente une discrète dyspnée d'effort ; l'ECG est inchangé, la radio montre peut être une discrète diminution de l'ombre cardiaque ; quant au traitement toni-cardiaque il est poursuivi aux mêmes doses.

Au total :

Il s'agit donc d'un nourrisson jusque là bien portant qui a présenté brutalement à l'âge de 10 mois des symptomes évoquant une pneumopathie virale, mais dont les clichés thoraciques et les ECG repétés mirent en évidence une myocardite associée.

Parallèlement, une infection à CMV a pu être affirmée : sérologie, significative avec un taux élevé d'1 g M, et il semble bien que cette infection (malgré la rareté du fait) puisse être considérée comme la cause de la myocardite, d'autant plus que le reste du tableau présenté par l'enfant était très évocateur d'infection à CMV : pneumopathie, existence d'une splénomégalie, discrète atteinte hépatique, lymphocytose à la NFS (avec cellules hyperbasophiles à un examen).

Cet enfant a été traité par 3 mois de Cortancyl sans aucune amélioration de la cardiomégalie ; actuellement le recul est de 9 mois, l'enfant est toujours sous digoxine, le coeur est toujours gros et l'ECG perturbé.

Le problème est actuellement celui de la durée du traitement digitalique : il devra certainement être poursuivi très longtemps, (à vie ?). Quant au pronostic d'avenir, il est encore trop tôt pour le formuler.

L'INFECTION ACQUISE A CMV

I - HISTORIQUE

C'est par la forme majeure du nouveau-né que l'on a commencé à connaître la pathologie dûe au cytomegalovirus.

Au début du siècle, en effet en 1904 JESIONEK et KIELOMENOGLOU (34) donnaient la première description de la maladie des inclusions cytomegaliques ; ils avaient observé dans les viscères d'un foetus mort des cellules de grande taille et à noyau énorme ; par la suite ces cellules furent découvertes dans les glandes salivaires de nombreux enfants autopsiés.

En 1921 GOODPASTURE et TALBOT (26) émirent l'hypothèse de la nature virale de la maladie ; mais il fallut attendre encore 30 ans pour que la connaissance du cytomegalovirus prenne un nouveau départ ; en 1950 WYATT découvre le moyen de faire le diagnostic de la maladie du vivant des malades par la recherche des cellules à inclusions dans le culot de centrifugation urinaire (55).

Mais en 1956, un pas décisif sera franchi grâce à l'isolement du virus.

(ROWE/60 / SMITH/62) : ce virus est appelé cytomegalovirus ou virus cytomégalique.

A partir de cette date les recherches vont se développer dans plusieurs directions, et l'on s'apercevra que le CMV ne se contente pas, d'atteindre le nouveau né mais qu'il peut toucher l'être humain à tous les âges de la vie et dans des circonstances très variées :

- tout d'abord dans les suites d'une transfusion (en particulier après chirurgie).

En 1957 : BERGSTROM et DAHLSTROM (8) décrivent pour la première fois dans les suites d'une intervention chirurgicale et après des transfusions de sang frais un syndrome mononucléosique avec fièvre et réaction de Paul et Bunnell négative.

En 1964 BASTIN est le premier en France à décrire le syndrôme mononucleosique post transfusionnel.

En 1966 KLEMOLA et KAARIAINEN (36-37) isolent chez 5 malades le CMV dans les urines et mettent en évidence une montée du titre des anticorps déviant le complément dans un syndrome mononucléosique après transfusion.

En 1968 LANG et Coll. d'une part (47) FOSTER et JACK d'autre part (22) isolent le CMV dans les leucocytes circulants de cinq malades ; l'année suivante ces mêmes auteurs (46-23) isolent ce virus chez six autres malades ; il faut ajouter les études récentes de CALAMY et BASTIN en 1971 (11) avec isolement dans trois cas du CMV dans la couche leucocytaire du sang et élévation parallèle des anticorps.

Donc la preuve de la responsabilité du CMV dans certains syndromes mononucléosiques post-transfusionnels semble faite.

Parallèlement à ces recherches et surtout depuis 1965 se multiplient les données sur les affections à CMV.

. Chez les sujets sains :

- CARLSTROM (15)
- HANSHAW (28)
- ANDERSON et STERN (1)
- HENSON (30)
- STERNER (66)

et surtout KLEMOLA (et KAARIAINEN) (43, 41, 40) dont les nombreux travaux permirent en particulier la définition de la forme clinique la plus typique du sujet sain : la mononucléose à CMV.

. Chez les sujets atteints de maladies sous jacentes essentiellement malignes :

- BODEY (9) (chez les malades leucémiques) et DUVALL (20).

. Enfin, chez des sujets soumis à une thérapie immunodepressive, en particulier les transplantés rénaux

- ARMSTRONG (2)
- HILL (31).

II - LE VIRUS CYTOMEGALIQUE

1 - Caractères généraux

En se basant sur différents systèmes de classification en particulier sur celui adopté en 1965 par le Comité International pour la nomenclature des virus (système basé sur certains paramètres : composition de l'acide nucléique, type de symétrie, présence ou absence d'une membrane, nombre de capsomères) le CMV (ou herpesvirus cytomégalia) a été rattaché à la famille des herpesvirus (53) ; famille qui comprend aussi le virus de l'herpes humain (herpesvirus hominis) le virus de la varicelle et du zona et le virus d'Epstain Barr qui est incriminé dans l'étiologie de la mononucléose infectieuse et de certaines tumeurs comme la tumeur de Burkitt (10). Les particules virales de CMV et d'herpes simplex sont identiques au microscope electronique ; le CMV possède donc les mêmes caractéristiques structurales et physicochimiques que les autres virus du groupe, mais cette ressemblance se traduit également (comme on le reverra) sur le plan de la pathogénie : ces virus ont la propriété de pouvoir persister longtemps dans l'organisme après une primo-infection, probablement à l'intérieur de certaines cellules (les CMV sont très peu sensibles à l'interferon (18) ; ce fait sous entend donc la possibilité de réapparition du pouvoir infectieux au cours de la vie : notion capitale qui amenera constamment à considérer deux aspects de l'infection selon qu'il s'agira d'une atteinte primaire ou d'une atteinte secondaire (ou "réapparition" d'un virus latent) (24).

2 - Structure et propriétés du Virus

Le cytomégalovirus est un virus à ADN. (ceci a été démontré par quelques expériences, en particulier l'inhibition de la multiplication virale par la 5 fluorodesoxyuridine antagoniste du DNA) (53). Sa capside icosaedrique de symétrie cubique est entourée d'une enveloppe ; elle a environ 110 mμ de diamètre et comporte 162 capsomères ; pour ce qui est de l'enveloppe, le virus ne s'en entoure qu'au passage de la membrane nucléaire lors de sa sortie : cette enveloppe procède donc à la fois du virus et de la cellule (24). Ce virus à DNA est très fragile ; il perd rapidement tout pouvoir infectieux à température ordinaire ce qui impose donc un ensemencement immédiat des prélèvements ; il présente une faible résistance aux congélations répétées et à la conservation à - 70° ; par ailleurs il a une stabilité relative aux pH entre

4 et 9 avec une inactivation marquée à pH4.

Sur le plan antigénique, de nombreux travaux ont montré que les CMV ne sont pas antigéniquement homogènes ; c'est en se basant sur les propriétés antigéniques (plus précisement sur le test de neutralisation croisée) que WELLER HANSHAW et SCOTT avaient suggéré en 1960 (70) de diviser les CMV en deux types sérologiques différents représentés par :

- DAVIS (type I)
- AD_{169} (type II)

Cette hétérogéneite explique probablement certaines réinfections.

On a noté en outre (53) que dans de nombreuses préparations de CMV une grande proportion de virions ne contenait pas d'acide nucléique et par conséquent n'était pas infectante ; (pour que de telles préparations contiennent une unité infectante, il faut atteindre le nombre de 1.000 à 10.000 virions).

3 - Caractères de culture

Le cytomégalovirus se cultive uniquement sur des cellules de provenance humaine : cellules fibroblastiques ou du myomètre.

Le caractère particulier du CMV est l'apparition lors de sa multiplication d'un effet cytopathogène qui lui est propre. Chaque cellule augmente de volume et présente après coloration un certain nombre d'inclusions (surtout intranucléaires) ; de telles cellules ont alors des dimensions de 25 à 40 µ. L'inclusion intranucléaire (diamètre 8 - 10 µ) est constituée par des agrégats de chromatine et trois types de particules virales (analysées en microscopie électronique) ; après diverses colorations ces inclusions ont des caractères soit basophiles, soit éosinophiles.

Il peut exister aussi une petite inclusion (2-4 µ) intracytoplasmique eosinophile, paranucléaire, souvent logée dans l'encoche du noyau volumineux et devenu reniforme (10).

Si les inclusions intranucléaires classiques peuvent ne pas être accompagnées de ces inclusions cytoplasmiques la présence de ces dernières est

constamment associée aux inclusions nucléaires et on ne les retrouve jamais en leur absence (53).

La multiplication du virus commence dans le noyau de la cellule puis, dans un deuxième stade, les corpuscules viraux passent dans le cytoplasme provoquant la formation des inclusions cytoplasmiques.

Dans une telle culture cellulaire, les effets initiaux cytopathogènes tendent à se disperser sur le mode focal : l'infection passe d'une cellule à la cellule contigue et des regroupements focaux de fibroblastes enflés et arrondis se constituent ; les centres infectants peuvent varier d'un nombre de 2 ou 3 dans les premiers stades à plus de 100 par la suite.

Avec des inoculats d'une très haute infectiosité on peut voir microspiquement des atteintes fibroblastiques individuelles en 24 à 48 H, alors qu'avec des inoculats de peu d'infectiosité des lésions focales, clairsemées peuvent n'apparaître qu'au bout de plusieurs semaines ; ainsi le diagnostic de laboratoire est confronté avec le problème du maintien en vie des cultures susceptibles de contenir un CMV pendant au moins un mois (70).

III - EPIDEMIOLOGIE

Les études épidémiologiques faites sur le CMV ont montré que c'était un virus ubiquitaire que l'infection asymptomatique était fréquente (comme en témoigne l'augmentation du pourcentage de porteurs d'anticorps selon l'âge).

1 - Fréquence de l'infection :

L'étude de cette fréquence a été faite un peu partout dans le monde, surtout par deux méthodes :

- Etude de la virurie
- Etude des Anticorps (fixant ou neutralisant le complément).

a) Virurie :

- HANSHAW en 1965 (28) fit des recherches sur 200 enfants entre 0 et 14 ans et trouva 1 % d'excreteurs de virus.

- KENZEL et ANDERSEN en 1972 (38) firent des recherches sur des enfants de moins d'un an hospitalisés de septembre 67 à Septembre 68 et trouva :
  - 1 % d'excreteurs au dessous de 2 mois
  - à peu près 6 % de 2 à 12 mois

STERN en 1968 (63) réalisa une grande enquête sur le pourcentage d'excréteurs de virus à Londres. Les échantillons d'urines furent collectés de façon routinière chez tous les nouveaux nés, nés dans la période d'étude, chez des malades pris de façon non sélective à partir des admissions dans les services de Médecine, Chirurgie, Pédiatrie, enfin chez certains membres du personnel hospitalier.

Les résultats furent les suivants :

- de 2 à 6 semaines : 12 enfants : 1 excréteur
- de 2 à 5 mois : 10 % d'excréteurs
- de 6 mois à 4 ans : 10 % d'excréteurs
  puis un sujet excréteur âgé de 6 ans ; au delà de 6 ans plus aucun excréteur (sur 575 sujets).

- Au Japon (33) 65 % des enfants de 5 à 9 mois excrètent le virus ; (on ignore s'il existe des conditions locales favorisant la diffusion).

- TOBIN en 1970 à Manchester (67) a fait également des études systématiques chez des malades et dans des classes d'écoliers.

De juillet 1967 à décembre 1968 : 1395 enfants furent examinés ; 45 enfants furent trouvés excréteurs de virus soit un pourcentage global de 3,2 % avec les résultats suivants selon l'âge :

Avant 3 mois	3 à 5 mois	6 à 11 mois	1 à 4 ans	au dessus de 4 ans
9/508 1,8 %	7/220 3,2 %	12/207 5,8 %	16/398 4 %	1/62 1,6 %

- En France, enfin, dans la région lyonnaise une enquête fut menée par JEDDI et GAUDIN (33) et montra :

sur 304 enfants nouveaux nés : 1,6 % d'excréteurs
sur 129 enfants de 1 à 4 ans : 19,3 % d'excréteurs.

On peut tirer quelques conclusions de tous ces chiffres même s'ils paraissent discordants :

1°) Tout d'abord, il faut préciser qu'en étudiant l'infection à CMV par la virurie, on ne détectera, c'est évident, que les sujets infectés avec virurie ce qui donnera une estimation minimum de la fréquence de l'infection.

2°) Si les chiffres varient selon les enquêtes, on peut néanmoins en déduire la banalité de l'excrétion virale, urinaire chez le nourrisson et à l'âge prescolaire ; de plus, les secondes études d'isolement faites plusieurs semaines après les premières ont mis en évidence chez le nourrisson une virurie habituellement très prolongée (38).

3°) Il y a dans l'étude de STERN (63) un fait étonnant, c'est que dans une enquête de cette importance on n'ait pas retrouvé un seul excréteur âgé de plus de 6 ans (alors que les études sérologiques montrent la fréquence des infections plus tardives par le CMV). Ceci s'accorde avec les observations qui montrent que l'infection au début de la vie entraine une maladie chronique avec avec excrétion prolongée de virus dans la salive et dans les urines, alors que la primo infection dans les groupes d'âge plus élevés semble être surtout infraclinique et de brève durée survenant sans ou avec seulement une excrétion transitoire de virus.

Cependant dans les cas où les adultes développent une maladie, ils excrètent aussi le virus pendant des périodes prolongées c'est pourquoi en dehors de la première enfance l'isolement du CMV a une signification diagnostique ; par contre la haute incidence et la longue durée d'excrétion du virus chez les enfnats au dessous de 5 - 6 ans rend la découverte d'une virurie peu utile pour évaluer le rôle du CMV dans un quelconque tableau pathologique.

b) Etudes sérologiques

Elles ont consisté à rechercher le nombre de sujets porteurs d'anticorps fixant ou neutralisant le complément :

- En France : JEDDI et GAUDIN (33) ont trouvé :

de 6 mois à 5 ans : 16 % de porteurs d'anticorps (à un taux égal ou supérieur à 1/8°)

de 6 à 14 ans : 23 %

de 15 à 39 ans : 48 %

au delà de 40 ans : 60 %

- En Suède : CARLSTROM (14) a fait porter son étude sur 242 échantillons à partir d'enfants et d'adultes :

Nombre de porteurs d'anticorps (neutralisant le complément) :

0 - 6 mois : 47 %
7 - 24 mois : 64 %
2 à 4 ans : 24 %

puis augmentation progressive des taux pour atteindre 80 % au delà de 50 ans (Il obtint des résultats très voisins avec les anticoprs fixant le complément).

- HANSHAW en 1966 (27) a trouvé les pourcentages suivants dans son étude sur 587 sujets à New-York :

de 0 à 5 mois : 17 % de porteurs d'anticorps
de 5 mois à 2 ans : 2 %
de 2 ans à 6 ans : 5 %
de 6 ans à 10 ans : 18 %
de 10 ans à 17 ans : 5 %
de 17 ans à 40 ans : 60 %

- TOBIN (67) enfin à Manchester en 1970 obtint les résultats suivants :

à 1 an	:	12 %
à 10 ans	:	18 %
de 11 à 20 ans	:	36 %
de 21 à 35 ans	:	68 %

puis le taux reste à peu près stationnaire :

de 36 à 50 ans	:	74 %
après 50 ans	:	72 %

De ces faits sérologiques on peut tirer quelques conclusions :

1°) L'infection est indéniablement très répandue et le nombre de sujets porteurs d'Anticorps augmente en fonction de l'âge.

2°) Les résultats variables selon les pyas dépendent probablement des conditions de vie (ou des techniques).

3°) Se pose aussi le problème des anticorps maternels (28) ; ces études sérologiques chez les jeunes nourrissons donnant les sujets séro positifs aussi bien après infection acquise qu'après immunisation passive par les anticorps maternels ; on peut supposer que les nourrissons qui ont des anticorps dans leur sérum au delà de 4 mois, ont vraisemblablement eu une infection acquise à CMV.

2 - Circonstances Favorisantes :

- Il n'y a pas semble-t-il d'influence de la saison sur l'infection et les diverses études n'ont pas montré d'augmentation particulière selon les mois (66).

- TOBIN en 1970 (67) a noté que 58 % des nouveaux nés congénitalement infectés et 59 % des affections acquises étaient des sujets mâles ; une prédominance masculine avait déjà été notée par MAC CRACKEN et Coll en 1969 (51) ; mais dans les études sérologiques aucune prédominance à aucun âge ne fut trouvée et dans les infections congénitales asymptomatiques il y avait plus de filles que de garçons, ce qui fait qu'au total l'influence du sexe n'est nullement démontrée.

- Sur le plan ethnique les sérologies positives sont plus fréquentes chez les sujets noirs que chez les blancs dans la même tranche d'âge et à niveau de vie égal.

- Les circonstances, favorisantes les mieux connues pour le développement d'une infection à CMV sont :

  - les mauvaises conditions socio-économiques.
  - la promiscuité.

Par exemple, WELLER (69) signale qu'en Tanzanie où le niveau de vie est très bas : 100 % des sujets sont infectés dès l'enfance ; quant au rôle de la promiscuité qui favorise la dissémination même inapparente du virus, il a été mis en évidence par des études pratiques dans des internats :

- Ainsi (64) les élèves externes de 10 à 15 ans de deux collèges londoniens comptent respectivement 18 % et 29 % de sujets séropositifs. Or 80 % des internes de ces mêmes collèges et du même âge sont porteurs d'anticorps.

- L'infection à CMV est favorisée en outre par certaines circonstances aujourd'hui plus fréquentes : les cancers, en particulier, les leucoses et les réticulopathies malignes (dont la survie est actuellement plus prolongée) offrent un terrain favorable à l'infection en général et au CMV en particulier.

De plus, les thérapeutiques antimitotiques, les immunodépresseurs et les corticoïdes (qu'ils soient utilisés dans les affections malignes ou dans d'autres affections chroniques graves) favorisent aussi le développement de toutes les infections.

3 - Contamination

Un premier mode de contamination (contamination verticale) est celui par voie transplacentaire, responsable de la maladie néonatale.

On détecte la présence de cellules géantes caractéristiques dans les villosités choriales (24) ; à la suite de la formation de foyers inflammatoires placentaires (consistant en des granulomes situés à l'intérieur des vaisseaux des villosites dont la lumière est fort réduite) l'infection du

produit de conception peut avoir lieu à partir de la fin du troisième mois.

Il faut noter que sur le plan de la fréquence de l'infection, le cas de la femme enceinte est particulier dans la mesure où elle est plus souvent infectée que les adultes du même âge comme le montrent l'excrétion virale urinaire lors de l'accouchement et les isolements faits à partir de l'ex sudat cervical au troisième trimestre de la grossesse (10).

Ces données, et en particulier la présence du virus au niveau du col utérin laissent à penser que la transmission pourrait se faire lors de l'accouchement mais cela n'a pas été confirmé biologiquement.

On ne sait rien de façon certaine sur la transmission "horizontale" de l'infection (c'est-à-dire d'individu à individu) de nombreux faits (par exemple, l'absence de transmission de la maladie entre des bébés excréteurs de virus et des infirmières non immunisées (5) permettent de penser que l'infection à CMV nécessite un contact étroit pour se transmettre, et elle serait pour certains à inclure parmi les maladies du baiser.

Comme seulement à peu près 20 % des enfants d'âge scolaire ont eu l'expérience du CMV une grande partie de l'infection adulte doit se faire d'adulte à adulte ; ceci explique peut être le fait retrouvé dans certaines enquêtes (5) à savoir que l'infection (essentiellement pendant la grossesse) survient plus souvent chez les femmes non mariées que chez les mariées puisque théoriquement les premières sont en contact avec plus de partenaires.

Des études faites sur la contagiosité des différents virus du groupe herpes (5) il ressort que le virus herpes simplex se transmet plus facilement que l'Epstein-Barr Virus, et celui-ci plus facilement que le CMV.

De toutes façons, la source de contamination humaine semble être constituée par des individus excréteurs de virus dans la gorge, la salive, le lait, les urines ou les selles ; le sujet excréteur peut être atteint d'une infection en évolution, d'une forme latente ou il peut être convalescent voire guéri puisqu'on sait que l'élimination de virus est très prolongée, surtout dans les urines, il est donc probable que la contamination se fait simplement par des gouttelettes de salive ou par des mains ou des objets souillés par l'urine ; le plus souvent la porte d'entrée semble être orale ou respiratoire, quant à la voie génitale, elle est encore discutée (3).

Au cours des dernières années on a vu apparaître deux autres possibilités de transmission :

- la transfusion sanguine
- la transplantation d'organes

La transfusion de sang frais constitue un mode de contamination non négligeable (19, 37, 67), son rôle a été démontré par l'isolement du virus chez à peu près 5 % des donneurs de sang (67) et par l'existence après transfusion (notamment en chirurgie cardiaque) d'infection latente ou patente.

Il faut noter aussi la fréquence des infections chez les individus qui ont récemment reçu un transplant (2). On ignore encore si c'est l'organe greffé (un rein le plus souvent) qui est à l'origine de la contamination (hypothèse envisageable du fait de la fréquence de l'élimination urinaire du virus) ; car ces sujets sont soumis à des transfusions et reçoivent des drogues immunodepressives.

Au total :

Il persiste donc bien des points obscurs dans le domaine épidémiologique, surtout en ce qui concerne les modes de contamination de la maladie.

Quant à l'extension apparente de l'infection à CMV, ces dernières années, il semble qu'elle soit la conséquence :

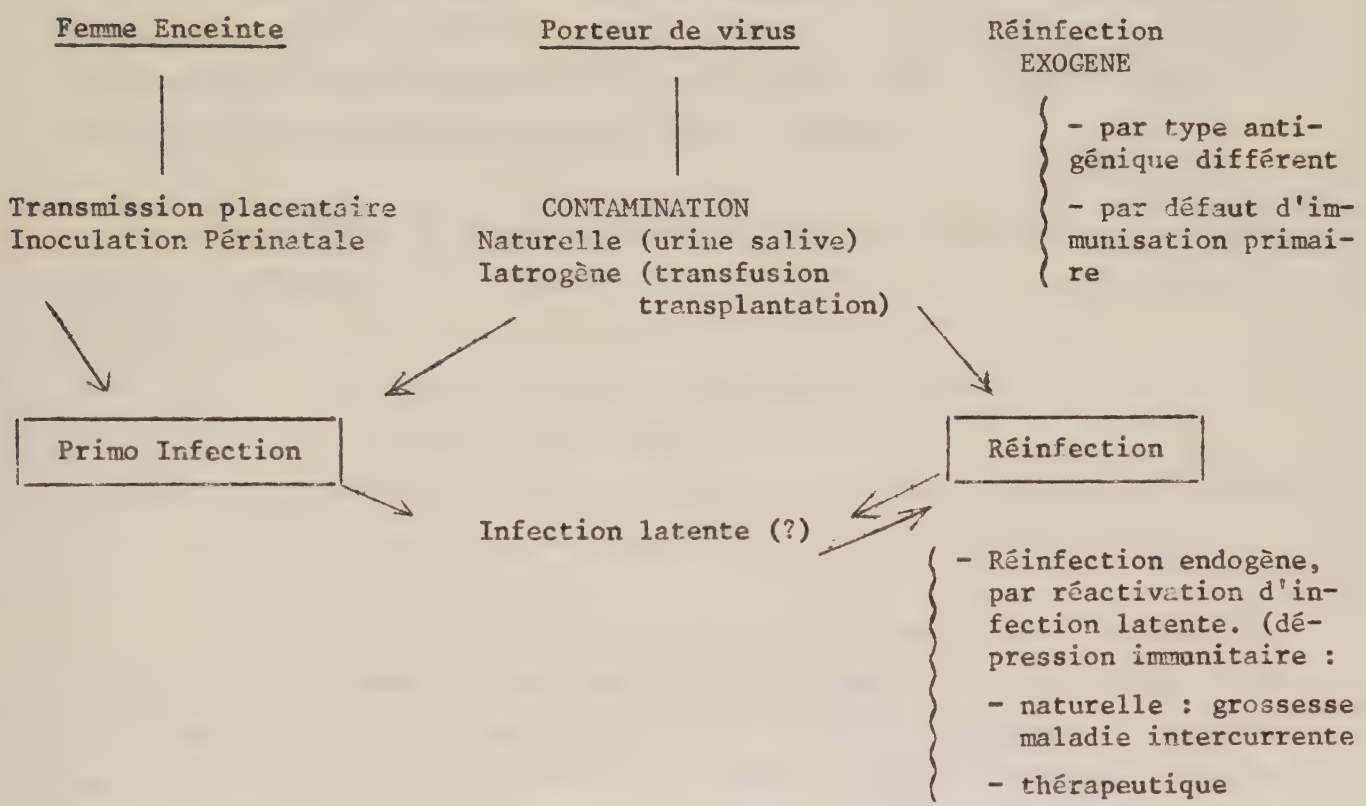
- d'une part d'une meilleure connaissance de la maladie, permettant un diagnostic plus fréquent.

- d'autre part, de l'existence de nouvelles circonstances favorables pour elle (survie plus prolongée des maladies malignes ; multiplication des transfusions, transplantations ; thérapeutiques immunodépressives).

IV - ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Le CMV est un virus ubiquitaire et il a une affinité spécifique pour l'espèce humaine.

On a envisagé pour ce virus des processus pathogéniques proches de ceux des virus du même groupe (herpes, varicelle, zona, MNI), Le schéma de cette conception se retrouve, dans ce tableau de WELLER (69) adapté par AUBERTIN (3).



On peut donc étudier la maladie selon le plan suivant :

- la primo infection
- les réinfections et leurs diverses modalités.

1°) La Primo Infection :

Lorsqu'il rencontre le CMV pour la première fois, l'individu fait une primo infection avec ou sans symptômes cliniques mais toujours marquée par l'apparition d'anticorps spécifiques qui sont des Ig M (19 S).

La date de ce premier contact est très variable ; la primo infection peut se faire au cours de la vie intrautérine ; le nouveau né s'il survit sera

virurique un certain temps et des anticorps I g M et I g A apparaîtront dans son sang (50) (on peut d'ailleurs retrouver ces anticorps dans le sang du cordon (29)).

La transmission se fait le plus souvent au cours de la première grossesse, car les transmissions foetales au cours des grossesses ultérieures sont très rares : dans les cas où elles sont survenues on les a observées au cours de grossesses rapprochées pendant lesquelles s'est peut être réalisée une réactivation du virus. BEREN BERG (7) pour sa part a noté, la fréquence des avortement après l'accouchement du premier enfant infecté ; l'explication de ce phénomène est inconnue : infection secondaire ? réactivation du virus ? En tous cas on retrouve du CMV dans les secrétions cervicales de plus en plus fréquemment au fur et à mesure que la grossesse évolue : il semble s'agir d'un virus de sortie comme lors des poussées d'herpes (3).

Le problème de la pathogénie de l'infection congénitale a été beaucoup étudié. MEDEARIS (52) avait attribué la différence importante de réponse à l'infection entre la mère et l'enfant à divers éléments dont :

- les moyens limités des macrophages foetaux.
- la riposte immunologique retardée
- le nombre accru de récepteurs viraux sur une cellule immature.
- la faible capacité du foetus pour produire l'interféron.

Les dernières acquisitions immunologiques ont permis d'éclairer un peu mieux la différence des manifestations cliniques (53). L'infection intrautérine entraine la production d'I g M et d'I g A mais leur quantité est insuffisante pour stopper l'évolution de la maladie ; en effet lorsque l'infection est contractée dans les premiers mois de grossesse, le système immunocompétent foetal (c'est-à-dire I g M et I g A) n'est pas encore étayé par les I g G d'origine maternelle qui ne traverseront la barrière placentaire de façon significative qu'après le septième mois ; en revanche à partir du septième mois le foetus peut opposer une meilleure défense immunitaire à l'agent viral (53).

Rappelons aussi la possibilité (?) d'un premier contact lors de l'accouchement par l'inhalation ou la déglutition de sécretions infectées.

Enfin après la naissance le sujet quelque soit son âge, peut s'infecter par les diverses sources déjà vues. Cette primo infection est parfois latente, et elle ne présente pas de manifestations spécifiques ; c'est pourquoi

actuellement, il n'est pas possible d'établir une différence clinique entre primo infection et réinfection chez l'adulte.

2°) Les Réinfections :

Le problème est d'abord d'affirmer la réinfection. Il se pose le plus souvent devant une infection tardive : s'agit-il d'une primo infection tardive ou d'une réinfection ?

On sait en effet par l'épidémiologie que le nombre de sujets porteurs d'anticorps augmente avec l'âge ; et si, comme nous venons de le voir primo infection et réinfection ne peuvent être distinguées cliniquement, par contre des infections patentes à CMV ont été sérologiquement prouvées chez des adolescents ou des adultes qui n'avaient pas jusque là d'anticorps anti CMV (9,46).

Donc la primo infection tardive est possible. Comment affirmer la réinfection ? On peut s'aider dans ce but de l'étude de la classe des Immunoglobulines.

ARMSTRONG (2) sur 6 malades ayant subi une transplantation rénale a trouvé 4 fois des I g M élevées qui témoignaient d'une infection récente et 2 fois une élévation des Ig G traduisant la réinfection.

Devant une réinfection se pose ensuite le problème de son origine :

- endogène
- exogène

a) Réinfection endogène :

La persistance d'un virus dans l'organisme après la primo infection a été envisagée sur divers arguments : On ne peut s'empêcher de comparer le CMV aux autres virus de son groupe dont on sait la persistance possible dans l'organisme (herpès, varicelle) ; en particulier pour la varicelle, la réactivation du virus peut entrainer une maladie aux symptômes différents de ceux de la primo infection. D'autres arguments ont été avancés :

- persistance de la virurie (et de l'élimination salivaire) souvent longtemps après la guérison clinique (61).

- découverte du virus chez des sujets apparamment sains (5 % des donneurs de sang) et lors d'autopsies systématiques.

Les derniers éléments apportés à la discussion sont les suivants :

On trouve, nous l'avons vu, le CMV dans les secrétions cervicales plus fréquemment en fin de grossesse qu'au début (2 % des cas pendant le 1er trimestre, de 12 à 28 % en fin de grossesse (52)) ; la grossesse semble donc entrainer une modification des rapports hôte-parasite.

D'autre part on sait la fréquence des infections à CMV dans les maladies à dépression immunitaire. WELLER (69) considère cela comme la conséquence d'une réactivation virale sous l'influence des modifications immunitaires induites par la maladie maligne ou par son traitement.

Dans le cas de la transfusion, s'il peut s'agir d'une infection exogène pour une transfusion de sang frais, lorsqu'il s'agit de sang conservé on peut se demander s'il ne s'agit pas là aussi d'une réactivation, car le CMV est (en principe) trop fragile pour résister dans du sang conservé plus de 24 heures.

b) La réinfection exogène : est l'autre possibilité ; elle explique probablement certains cas d'infection chez des sujets à immunité diminuée (cancers, thérapeutiques immunodepressives déficit immunitaire naturel : grossesse). Ces diverses circonstances s'opposent à une immunité acquise antérieurement ou la diminuent ; d'autre part ces sujets ont de multiples occasions de se réinfecter.

Il existe une hétérogénéité antigénique des CMV qui peut donc expliquer une réinfection exogène ; divers travaux ont montré que cette hétérogénéité existait principalement en ce qui concerne les anticorps neutralisants, dont on sait qu'ils disparaissent rapidement après une infection alors même que le sujet est encore virurique ; ceci confirme encore le fait qu'une réinfection par une autre souche est réalisable.

V - CLINIQUE

On a d'abord, nous l'avons vu, considéré le CMV comme l'agent d'une infection congénitale, ce n'est que progressivement que l'on s'est aperçu qu'il pouvait atteindre les sujets de tous âges, y compris les adultes en bonne santé ; les tableaux cliniques sont très variés, souvent mal limités bien que quelques "cadres" aient pu être établis ; il est difficile de définir des états cliniques en fonction de l'âge (en dehors de la forme congénitale) en fait tout peut se voir plus ou moins fréquemment à tout âge.

A - L'infection congénitale

Elle est certes hors de ce sujet, mais il est bon de préciser quelques données récentes sur les répercussions qu'elle peut avoir à distance de la période néonatale. Il est certain que l'infection intrautérine ne donne pas toujours les manifestations "classiques" de la maladie ; la forme inapparente de la maladie congénitale existe, révélée uniquement par la présence d'anticorps ou la constatation d'une virurie (10-63).

Mais un fait intéressant est la possible relation entre ces infections congénitales inapparentes à CMV et un retard mental avec ou sans microcephalie par la suite :

- HANSHAW en 1966 (27) avait trouvé une différence significative entre les taux de porteurs d'anticorps parmi deux groupes d'enfants, normaux et microcéphales.

- BARON en 1969 (5) (qui mettait d'ailleurs en doute les résultats précédents) et TOBIN en 1970 (67) insistaient eux sur la possible relation entre CMV et retard mental.

Il semble donc que l'infection congénitale inapparente puisse entraîner le même type de dommage cérébral que la maladie néonatale classique et puisse être mise en cause pour un certain nombre de retards mentaux (surtout du type microcephalie).

B - L'infection chez l'adulte et l'enfant en bonne santé.

1 - L'infection inapparente :

Comme on peut s'en rendre compte par les études épidémiologiques, l'infection à CMV est dans la majorité des cas (en dehors de la période néonatale) totalement latente et n'est retrouvée que grâce aux dosages d'anticorps.

En particulier pendant la grossesse l'infection est fréquemment latente, mais cela n'empêche pas la transmission au foetus (on retrouve parfois comme signes cliniques, un syndrome grippal avec toux coqueluchoide) ; par conséquent la clinique n'est pas d'un grand secours et on doit utiliser les dépistages systématiques pour surveiller les jeunes femmes non immunisées lorsqu'elles sont enceintes.

Il semble que ces formes inapparentes soient plus rares chez les sujets "déficients", chez lesquels la maladie est le plus souvent cliniquement évidente.

En revanche, l'infection inapparente n'est pas caractéristique de la transmission naturelle puisqu'elle a été décrite après transfusion (58) ; par contre on ignore si ces formes sont l'apanage des infections primaires ou des réinfections.

2 - La mononucléose à CMV :

Le nom même de ce syndrome a été donné par KLEMOLA qui l'a découvert et défini en 1965 ; par la suite au cours de ses travaux il a d'ailleurs modifié sa définition initiale.

Au départ, en février 65 KLEMOLA et KAARTAINEN (43) avaient trouvé un CMV dans le sérum d'une femme ayant un tableau clinique de MNI mais à réaction de Paul et Bunnell négative ; par la suite la même année, ils établirent une élévation significative du taux des anticorps fixant le complément pour la souche AD 169 du CMV chez quatre adultes auparavant en bonne santé et chez un enfant d'un an ; tous avaient un syndrome mononucléosique à Paul et Bunnell négatif (ceci fut ensuite confirmé par ANDERSON et STERN sur 1 cas) (1).

KLEMOLA et KAARIAINEN posèrent ainsi les critères cliniques et biologiques de la maladie :

- maladie fébrile avec lymphocytose absolue ou relative ou les deux (plus de 5.000 lymphocytes par mm3 et plus de 60 % de lymphocytes).
- absence d'angine et d'adénopathies.
- présence d'un nombre significatif de lymphocytes atypiques (plus de 10 % de tous les leucocytes).
- des réponses négatives répétées aux tests de MNI.
- l'absence d'infection active par la toxoplasmose.
- l'isolement du CMV à partir de chaque patient avec confirmation d'une infection acquise par étude sérologique.

KLEMOLA notait en outre la perturbation plus ou moins accentuée des tests hépatiques chez tous les malades.

Par la suite, ces critères vont se modifier comme nous allons le voir en étudiant successivement les éléments cliniques et biologiques de la maladie.

1) Manifestations cliniques :

a - la fièvre : c'est un élément, constant du syndrome ; elle est élevée, irrégulière, oscillante ou pseudotyphoide (10) ; elle est surtout prolongée (1) : de quelques jours à plusieurs semaines ; et tous les auteurs insistent sur le fait qu'elle est bien supportée.

b - l'état général : il est peu altéré (66) et KLEMOLA le qualifie "d'étonnement bon" (40), par ailleurs il faut noter le petit nombre et la pauvreté des symptômes subjectifs (39).

c - l'angine : elle était rejetée par KLEMOLA lors de ses premières descriptions (43).

Il en faisait même un critère de diagnostic différentiel avec la MNI typique où l'angine est fréquente.

Mais, par la suite dans les travaux de CARLSTROM en 1968 (15) et de STERNER en 1970 (66) (ce dernier ayant observé des malades qui avaient une angine typique de MNI associée à une infection certaine à CMV) on s'aperçut que l'angine était possible. KLEMOLA lui-même devait apporter quelques rectrictions à sa première définition en déclarant en 1973 que l'atteinte des amygdales "n'est pas habituelle" (39) par contre en France aussi bien GAUDIN et JEDDI en 1972 (24) que CALAMY en 1973 (10) continuent à définir le syndrome mononucléosique à CMV sans angine.

Il semble au total que l'angine plus rare qu'au cours de la MNI s'observe néanmoins.

d - les adénopathies : les choses se sont passées de la même façon que pour l'angine ; absentes des premières descriptions (63, 40, 16, 1), elles furent découvertes par la suite dans certaines observations (24, 39, 66) ; elles peuvent être localisées ou généralisées, mais restent le plus souvent modérées. (A noter que, ici aussi, CALAMY définit le syndrome sans ganglions) (10).

e - la splénomégalie : elle est parfois retrouvée ; rarement très importante, il s'agit le plus souvent d'une rate à peine palpable (10, 39, 40).

f - l'atteinte hépatique : l'atteinte hépatique est un trait presque constant ; dans sa mise au point en 1973 KLEMOLA précisait (39) : l'hépatite est un trait habituel bien qu'elle ne soit pas marquée et elle est presque toujours anictérique.

En fait, les perturbations biologiques que l'on verra plus loin sont à peu près toujours présentes. L'Hépatomégalie modérée est également assez fréquente (1, 10, 68). L'ictère pour sa part est beaucoup plus rare ; néanmoins on le retrouve dans certains cas et il peut même parfois dominer le tableau clinique : ainsi LAMB et STERN (46) en 1966 décrivirent le cas d'un homme de 31 ans qui présentait un ictère franc et un syndrome mononucléosique ; le premier diagnostic porté avait été celui d'hépatite virale, mais la persistance de la fièvre avait fait naître des doutes et les études sérologiques permirent de découvrir l'infection à CMV.

Les biopsies faites montrent des éléments assez peu spécifiques : nécrose discrète (39), parfois infiltrations d'éléments sanguins dans les

espaces porte quelques inclusions cytomégaliques peuvent s'observer (3) et le virus a pu être isolé d'un prélèvement (28).

Tous ces éléments constituent ce que l'on pourrait appeler "le tableau de base" clinique de ce syndrome ; on voit qu'il est très proche de la MNI voire de la toxaplasmose.

Mais de nombreux autres traits cliniques se retrouvent dans les diverses observations :

. CMV et Système Nerveux

La Symptomatologie neurologique n'est pas exceptionnelle ; les céphalées se retrouvent fréquemment dans les premiers signes (15, 40, 43, 64) de même que les rachialgies.

Le LCR est parfois anormal : STERNER (66) y a trouvé une augmentation de l'albumine dans un cas de même que KLEMOLA (41) ; ce dernier cite aussi un vertige d'origine vestibulaire (43) mais surtout l'association d'une mononucléose à CMV et d'un syndrome de Guillain Barré typique chez un jeune homme (42) ; citons encore l'existence d'un syndrome méningoencephalitique (66) avec à l'EEG une dysrythmie sans signe focal.

. CMV et poumons :

La toux est fréquente dans la mononucléose à CMV ; les cinq premiers malades de KLEMOLA toussaient tous (43). On peut trouver quelques signes bronchiques banals mais aussi une véritable pneumopathie avec image radiologique (parfois image de pneumopathie interstitielle) (15, 66, 71). Notons en outre la survenue (décrite par KLEMOLA en 1967) (40) d'une infection à CMV chez des malades porteurs de pneumopathie à pneumocystis carinii (qui est un protozoaire comme le toxoplasme dont nous reverrons la relation avec le CMV).

Il y a tout un groupe de manifestations cliniques, qui ont été décrites de façon beaucoup moins fréquente par les différents auteurs :

- arthrite du genou chez une enfant (43)

- gastroentérite, infection urinaire, parotidite, conjonctivite et sinusite (15).

- Eruptions cutanées : des rashs plus ou moins bien systématisés ont été décrits (15) ; d'autre part on peut aussi voir des manifestations d'hyper sensibilité à l'ampicilline, se traduisant par un rash-cutané 7 à 10 jours après le début du traitement (69).

. Enfin, Coeur et CMV :

C'est le chapitre qui nous intéresse plus particulièrement ici.

Citons d'abord l'atteinte péricardique : une péricardite a été trouvée par IRONSIDE et TOBIN en 1967 (32) et aussi par RASANEN (59) chez un jeune homme ayant une hépatite cytomégalique.

Pour ce qui est des myocardites à CMV, en plus du nôtre, six cas ont été décrits : cinq semblent bien dûs au CMV mais le sixième a deux étiologies possibles (un autre cas survenu chez un nourrisson sera revu plus loin).

a) les premiers cas publiés, le furent par KLEMOLA et KAARIAINEN en 1967 (40).

cas N° 1 : jeune fille de 18 ans avec une mononucléose à CMV et une atteinte hépatique.

A l'ECG : onde T isoélectrique ou biphasique en D2, a VF, V5, V6 et négative en V4.

cas N° 2 : Femme de 66 ans, avec le même tableau clinique.

ECG : onde T négative en D1, D2, a V1, avf de V2 à V6

cas N° 3 : Jeune homme de 19 ans qui avait à la fois une infection à CMV et à tox oplasme.

ECG : onde T transitoirement négative en V2 V3.

Mais dans ce cas, la responsabilité précise du CMV n'a pas pu être établie.

L'auscultation était strictement normale dans les trois cas.

KLEMOLA et KAARIAINEN tirerent de ces observations les conclusions suivantes :

Il existe probablement une relation spéciale (3° cas) entre infection

à CMV et toxoplasmose ; l'une peut d'une certaine façon diminuer la résistance à l'autre.

Comme dans le cas de maladies hépatiques et neurologiques aigues, l'infection acquise à CMV serait à prendre en considération dans l'étiologie d'une myocardite.

b) Ensuite en 1970, STERNER (66) étudia 14 malades qui eurent tous des ECG, deux présentèrent des altérations : il s'agissait de deux femmes qui eurent des signes électriques de myocardite avec aplatissement ou inversion de T dans plusieurs dérivations :

- l'une avait 27 ans ; il existait à l'examen clinique une polyadénopathie et elle eut une séroconversion typique.

- l'autre avait 34 ans (et présenta aussi des signes discrets d'encephalite).

Pour ces observations, on a peu de renseignements sur le plan hématologique ; là encore l'auscultation était normale et l'évolution fut favorable, l'ECG se normalisant rapidement.

c) Enfin en 1972, WILSON en Angleterre (71) décrivit une myocardite à CMV chez une femme de 60 ans. Ce cas diffère un peu des autres par sa symptomatologie clinique et son évolution.

Le tableau clinique fut ici sévère : fièvre, toux, dyspnée progressive ; quant à l'examen clinique il était très perturbé :

à l'auscultation : Bruit de galop et souffle systolique de pointe.

L'ECG révéla une tachycardie sinusale, un bloc de branche gauche, et des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

A la Rx : cardiomégalie importante.

Dans un premier temps les signes s'améliorèrent sous traitement, mais la malade rechuta et fut réhospitalisée dans un tableau de défaillance cardiaque : l'ECG était identique de même que la Rx ; la sérologie fut spécifique.

Le traitement digitalique fut sans effet ; une thérapeutique antivirale (cytosine arabinoside) fut tentée, sans aucun succès. Cette femme sortit

avec persistance d'une cardiomégalie d'un galop, d'une souffrance mitrale, d'un bloc de branche gauche. Il s'agit donc d'une myocardite à CMV certaine ; les faits notables sont :

- la sévérité du tableau clinique avec une insuffisance mitrale, qui peut avoir été le résultat fonctionnel des lésions du ventricule gauche ou d'une lésion directe de la valve, comme il a été suggéré dans d'autres types de myocardite.

- une évolution beaucoup moins favorable que pour les cas précédents (l'état actuel de la malade est inconnu).

Au total
========

Avec notre cas, on retrouve donc six cas, certains de myocardite acquise à CMV, il faut insister sur :

1) la rareté de cette localisation

2) l'évolution généralement favorable, avec quelques exceptions

3) le fait que la myocardite de notre observation est la seule décrite dans le domaine pédiatrique, alors que les autres sont dispersées à tous les âges de la vie (même chez les adultes âgés).

2) Manifestations Biologiques.

Rappelons que la définition de KLEMOLA (43) imposait sur le plan hématologique, une lymphocytose relative ou absolue et la présence de lymphocytes atypiques, en abondance.

Mais ces lymphocytes anormaux sont parfois difficiles à mettre en évidence : ils peuvent n'apparaître qu'après 15 jours de maladie (41), ils disparaissent assez rapidement, ceci peut expliquer les cas où ils n'ont pas été retrouvés.

C'est pour cette raison qu'il semble que l'on puisse s'en passer pour affirmer le diagnostic de mononucléose à CMV, lorsqu'on a par ailleurs des arguments virologiques et sérologiques (3).

Il faut ajouter que le chiffre des leucocytes est variable et

généralement peu modifié (10). On assiste à une baisse des polynucléaires et à une élévation des leucocytes mononuclées du sang (lymphocytes et monocytes) avec présence des mononucléaires anormaux. Plus intéressante est la relative fréquence des perturbations immunologiques :

KLEMOLA (41) cite trois cas de cryoglobulinémie transitoire ; un certain nombre d'A C circulants ont été retrouvés :

anticorps antimuscles lisses (55), Facteur rhumatoide, Anticorps antinucléaires, Latex et Waaler Rose positifs (41, 69).

Il faut aussi insister sur le possible rôle joué par le CMV dans l'étiologie d'anémies hémolytiques.

En 1965 ZUELZER (72) avait décrit chez des enfants de 0 à 12 ans une association entre des "poussées ganglionnaires" à CMV et une anémie hémolytique acquise.

En 1967, TOGHILL (68) trouve chez des sujets avec hépatite à CMV des épisodes d'hémolyse mais sans anticorps.

Enfin COOMBS en 1968 (17) décrit le cas d'un homme ayant une anémie hémolytique autoimmune, qui décéda malgré tous les traitements et chez lequel on trouva du CMV après la mort dans un certain nombre d'organes. COOMBS n'affirme d'ailleurs pas que le CMV est le responsable de l'anémie : il peut avoir été apporté par les transfusions, et ne pas être l'agent causal de l'hémolyse ; il a pu aussi être réactivé par les diverses thérapeutiques immunodébilitantes.

En tous cas, COOMBS conclut qu'il faut néanmoins ajouter le CMV à la liste des virus susceptibles de donner une anémie hémolytique. (on peut rapprocher de ces faits la fréquence des anémies hémolytiques et des thrombopenies dans l'atteinte congénitale (69).

Sur le plan biologique nous avons vu la quasi constance des perturbations hépatiques qui peuvent être :

- perturbation de la réaction de Mac Lagan au thymol (10).
- hypergammaglobulinemie presque constante à l'électrophorèse (10)
- parfois hyperbilirubinemie (10)
- augmentation des phosphatases alcalines (10,55)
- plus rarement augmentation des transaminases (2, 16, 55).

Précisons enfin sur le plan des examens complémentaires la négativité constante (par définition) de la réaction de Paul et Bunnell du fait de l'absence d'anticorps hétérophiles.

Au total
========

Ainsi se résument les différents aspects de la mononucléose à CMV ; si ce syndrome a été parfois retrouvé chez l'enfant il semble pourtant plus fréquent chez l'adulte (et pour certains auteurs surtout après 30 ans)(40,63). Néanmoins, KLEMOLA précise à ce sujet (40) :

- que, si ce sont surtout des adultes qui font des syndromes mononucléosiques à CMV spontanés, les syndromes post transfusionnels à CMV après intervention chirurgicale sont fréquemment décrits chez l'enfant.

- que les études semblent porter préférentiellement chez l'adulte.

Mais peut être aussi que (comme dans d'autres affections virales) plus le groupe d'âge primo infecté est élevé, plus le pourcentage de sujets avec manifestations cliniques est grand.

Par ailleurs, il faut rappeler que le diagnostic est plus délicat chez le jeune enfant car il y a chez lui une tendance physiologique à la lymphocytose et une prédominance des grands lymphocytes.

Ces mononucléoses à CMV ne sont pas particulièrement rares : pour les auteurs finlandais (40) sur une période de deux ans le pourcentage de la maladie fut de 9 % de tous les malades admis avec un diagnostic de MNI. (les pourcentages varient suivant les auteurs de 5 à 40 %).

Bien entendu, le CMV ne résume pas l'étiologie des syndromes mononucléosiques à Paul et Bunnell négatif. On connait un certain nombre d'autres agents responsables mais certains ne sont pas encore étiquetés ; ces maladies sont probablement "en quête de virus" (3) et leur étiologie sera sans doute trouvée dans les prochaines années.

3) Autres Manifestations :

Il peut y avoir infection acquise à CMV sans anomalie typique de la NFS ; là aussi différents viscères peuvent être atteints.

L'atteinte pulmonaire se voit souvent tant chez l'adulte que chez l'enfant ; elle se manifeste sous forme de toux souvent coqueluchoide, de dyspnée, parfois de bronchite ou de pneumopathie (10) du même type que dans la mononucléose. OBSON et Coll (54) ont trouvé des CMV dans les crachats de 11 % des enfants avec coqueluche de 18 % d'un groupe d'enfants avec infections respiratoires diverses, et de 15 % d'enfants bien portants. (La plupart d'entre eux avaient des I g M témoignant d'une infection actuelle).

Rappelons encore l'intrication possible avec une infection à pneumocystis carinii (ce dernier pouvant peut être servir d'hôte voire de vecteur au CMV (3)).

L'atteinte hépatique est fréquente et le problème est surtout de définir le rôle possible du CMV dans les hépatites chroniques. HANSHAW (28) a retrouvé sur 23 enfants, ayant une hépatomégalie inexpliquée ou une maladie hépatique chronique neuf fois le CMV dans l'urine (soit 39 %) pourcentage beaucoup plus élevé que dans le groupe témoin (= 1 %) ; par ailleurs il a isolé le CMV du foie d'une jeune fille de 18 ans morte d'une hépatite chronique.

Cependant, le doute existe encore, et certains auteurs comme CALAMY (10) concluent que le rôle du CMV dans les hépatites chroniques n'est pas démontré et qu'il n'est peut être qu'un virus de sortie ;

Sur le plan digestif, on a noté des tableaux d'entérite, de colite ulcéreuse (15). LEONIDAS (48) a également observé deux cas de maladie de Ménétrier (gastrite hypertrophique avec perte de protéines) en rapport avec une infection à CMV (découverte de cellules à inclusions dans la muqueuse gastrique avec dans un cas montée des anticorps.)

C - L'infection chez le nourrisson

Dans les premiers mois de la vie, il est toujours difficile de trancher entre infection congénitale à manifestation retardée, infection contractée au moment de l'accouchement ou forme acquise précoce.

On peut voir différents tableaux :

- Parfois, ce sont des formes frustes sans tableau clinique précis, parfois même des découvertes fortuites lors d'autopsies de nouveaux nés morts d'une autre cause (24).

- Une anémie progressive peut s'installer dans les deux ou trois premiers mois ; elle est accompagnée d'erythroblastose, de myélémie, de thrombocytopénie avec hépatosplénomégalie et est d'évolution mortelle. C'est LE TAN VINH en 1957 (49) qui a décrit ce tableau, il existe fort probablement de telles formes curables. Ici aussi, l'infection à CMV a été rendue responsable de tableaux respiratoires à type de bronchiolite ; une association est possible avec le toxoplasme, le pneumocytis carinii et la coqueluche (10, 57).

- BADETTI et GRAZIANI en 1966 (4) ont découvert une insuffisance cardiaque avec myocardite chez un nourrisson de cinq mois ayant une infection à CMV et une chorioretinite ; le diagnostic fut fait par isolement viral, sans sérologie ; l'enfant mourut rapidement.

- Parfois aussi, existent des tableaux proches de ceux des sujets plus âgés avec hépatosplénomégalie, troubles respiratoires mineurs, perturbations hépatiques, et de bonne évolution (10).

D - L'infection sur des terrains particuliers :

1 - Syndrome post transfusionnel :

A) Le tableau le plus caractéristique est réalisé par le syndrome mononucléosique post transfusionnel.

Connu depuis BERGSTROM en 1957 (8) il a été étudié par les auteurs finlandais et en France par BASTIN et Coll qui en ont décrit les premiers cas en 1964, (après chirurgie thoracique) (6) : définition de ce syndrome : (11).

a) s. cliniques.

La fièvre est d'apparition retardée par rapport à l'intervention (15 à 21 jours) (18), le plus souvent elle est oscillante ; la splénomégalie

se retrouve dans un cas sur deux ; il existe dans 15 % des cas un purpura punctiforme des membres inférieurs, parfois une hépatomégalie voire un ictère.

Un signe est constant quand ce syndrome n'est pas accompagné d'une autre complication, c'est l'absence d'asthénie. Il n'y a ni angine, ni ganglions.

b) S. Biologiques :

Pour ce qui est des perturbations hépatiques : le test de Mac Lagan au thymol est souvent très perturbé. Il existe une hypergammablobulinémie et les transaminases sont parfois un peu élevées.

c) la NFS :

ses anomalies apparaissent en retard par rapport à la fièvre (à peu près 10 jours (18)) ; le nombre des globules blancs est à peu près normal, il y a une inversion de la formule leucocytaire : neutropénie lymphocytose et présence de cellules atypiques (cellules mononucléés hyperbasophiles).

Cette mononucléose dure à peu près un mois (18).

d) La réaction de Paul et Bunnell est négative.

e) L'évolution de ce syndrome est toujours bénigne, la fièvre même élevée est bien tolérée ; elle dure en moyenne de deux à six semaines.

f) Ce syndrome survient toujours après transfusion de sang frais en grande quantité (surtout après intervention chirurgicale à coeur ouvert et sous CEC, plus rarement après ex sanguinotransfusion ou transfusion pour anémie aigue).

La fréquence de ce syndrome est diversement appréciée selon les auteurs :

3 à 11 % de survenues pour KLEMOLA et KAARIAINEN (36) de 6 à 60 % pour d'autres auteurs (24) : ce qui est évidemment assez imprécis.

L'âge de survenue n'a rien de particulier et il a été décrit des syndromes mononucléosiques chez l'enfant et chez l'adulte.

I - Comment a-t-on mis en cause le CMV dans le syndrome mononucléosique post-transfusionnel ?

KLEMOLA et KAARIAINEN, frappés par la ressemblance avec le syndrome mononucléosique spontané qu'ils avaient eux mêmes décrit peu de temps avant étudièrent ce problème et en 1966 ils isolèrent le CMV dans les urines de cinq malades ayant ce syndrome et démontrèrent chez eux une élévation des anticorps (36-37). LANG et Coll, FOSTER et JACK isolèrent en 1968 puis en 1969 le CMV des leucocytes circulants de 11 malades (47, 22, 46, 23). CALAMY et BASTIN (11) en 1971 ajoutèrent trois nouveaux cas d'isolement du CMV à partir de la couche leucocytaire du sang circulant à la phase aigue, avec en même temps, élévation des anticorps, signant une infection "actuelle".

C'est à partir de ces données que l'on a considéré que le CMV pouvait être l'agent responsable des syndromes mononucléosiques post-transfusionnels à Paul et Bunnell négatif.

II - Pathogénie :

Il existe essentiellement deux grandes hypothèses :

- d'une part, il existerait une infection latente à CMV chez le donneur et la transmission au receveur se ferait par la transfusion de sang.

Ce fait est corroborré par un certain nombre d'éléments :

DIOSI en 1969 (19) étudia 35 donneurs de sang âgés de 21 à 65 ans en bonne santé. Il nota une positivité des anticorps fixant le complément chez 21 donneurs (soit 65 %) et isola le virus du sang de deux donneurs (soit : 6 %) ce qui est considérable.

Plus précisément encore, dans deux cas (23 - 44) on mit en évidence une élévation des anticorps anti CMV chez deux donneurs (traduisant une infection latente et récente) au moment où le receveur faisait son syndrome mononucléosique. Dans un autre cas (46) le CMV fut isolé dans les urines de l'un des donneurs alors même que là encore le receveur faisait un syndrome mononucléosique.

La plupart des auteurs considèrent que le sang n'est susceptible d'être pathogène que lorsqu'il est frais et qu'après 48 heures de conservation

le risque est considérablement diminué (10, 11, 24) ; mais dans leur travail portant sur l'élévation du taux des anticorps chez les transfusés, PRINCE et Coll en 1971 (58) n'ont pas trouvé de différence dans le nombre d'infections ainsi dépistées que les sujets aient reçu du sang frais ou du sang stocké depuis trois jours et plus.

(Mais la majorité des cas étudiés concernait des infections purement sérologiques ou des réinfections).

On peut se demander aussi pourquoi le virus devient pathogène pour le receveur : peut être est ce dû aux conditions spéciales réalisées par l'intervention (hypothermie, corticoides, anesthésie, CEC) qui réaliseraient un état de "moindre résistance" pour l'opéré.

De toutes façons, DIOSI conclut (19) : "comme la virémie à CMV a d'importantes conséquences pratiques, nous pensons qu'il est préférable de n'utiliser que des sujets séro-négatifs pour les transfusions de sang frais, jusqu'à plus ample informé".

- l'autre hypothèse pathogénique est la suivante : le virus serait latent chez le receveur (et non plus le donneur) et deviendrait pathogène à l'occasion des mêmes circonstances que précédemment. Dans cette hypothèse, les transfusions ne transmettent plus directement l'infection mais elles favorisent peut être le réveil du virus ; ce rôle inducteur se ferait par le biais des réactions immunologiques qu'elles sont censées entrainer (11).

Outre ces deux grandes hypothèses pathogéniques d'autres ont été évoquées :

- Certains auteurs pensent que ce syndrome correspondrait à une infection acquise après l'intervention et la transfusion dans l'enceinte de l'hopital, où les occasions de s'infecter sont multiples pour un malade débilité.

Enfin PETRAKIS et POLITIS (56) estiment que les cellules atypiques sont le reflet d'une réaction immunitaire de l'hôte contre le greffon ou mieux du greffon contre l'hôte ; le syndrome post transfusionnel observé serait alors le résultat d'une réaction immunologique de greffe induite par la transfusion qui diminuerait les réactions de défense de l'hôte et faciliterait l'infection par le CMV comme chez les transplantés ou les sujets sous immunodepresseurs.

Mais ces cellules atypiques apparaissent aussi dans des circonstances où il est difficile de parler de réaction entre greffon et hôte : MNI à Paul et Bunnell positif, autres viroses, toxoplasmose...

Telles sont donc actuellement les étiologies envisagées pour ce syndrome mononucléosique post transfusionnel ; la plus vraisemblable semble être la transmission par le sang transfusé, mais les étiologies sont peut être multiples.

B) Mais le syndrome mononucléosique ne résume pas l'infection à CMV post transfusionnelle. L'infection peut rester asymptomatique ou se manifester par un syndrome fébrile sans mononucléose sanguine, voire par une hépatite sans Antigène Australie (57). DIOSI (19) a décrit également dans ces circonstances une pneumopathie interstitielle ou "pneumonie à CMV".

2 - <u>L'infection à CMV au cours des affections malignes</u> :

Depuis quelques années on insiste sur la fréquence des infections à CMV chez des sujets porteurs d'affections malignes ; (Hodgkin, leucose, macroglobulinemie...) ou plus rarement chez des sujets atteints d'affections chroniques non malignes (syndromes nephrotiques (57) ou collagenoses). Ce furent d'abord les études histologiques (à l'ère prévirologique) qui établirent la survenue occasionnelle d'une infection active à CMV chez des malades mourant de maladies malignes (69). Les relations virus hôte chez des malades leucémiques furent étudiées par la suite quand les tehcniques spécifiques devinrent valables :

En 1965, BODEY (9) retrouva la maladie à inclusions à l'autopsie de 13 malades morts de leucosé aigue entre 1953 et 1963 ; ceci représentait 3 % du total des autopsies de malades morts de leucose aigue durant cette période (ces décès survinrent aussi bien au cours de leucémie aigue lymphoblastique que myéloide).

WELLER (69) étudia 50 enfants avec néoplasie généralisée : 4 avaient une virurie et l'un avait une atteinte chronique virale pulmonaire qui fut confirmée à l'autopsie. WELLER conclut que le pourcentage de virurie chez ces enfants était de l'ordre de celui du groupe témoin ; par contre, au cours de ses études, il nota un taux élevé de conversion chez des sujets leucémiques

sans anticorps au départ, et de fluctuations dans le titre chez certains sujets avec anticorps antérieurs. (Par contre, d'après GOLDMANN (25) l'infection à CMV ne serait pas plus fréquente au cours de la maladie d'Hodgkin que dans la population normale du même âge, mais elle serait peut être moins souvent inapparente).

Sur le plan clinique, l'infection peut être tout à fait latente ; tous les auteurs insistent sur la fréquence de l'atteinte pulmonaire :

CANGIR (12) signale la présence de cellules à inclusions dans les poumons de tous les sujets étudiés ; mais aucune pathologie clinique ou radiologique spécifique n'a pu être reliée à l'infection à CMV. Il est cependant fréquent d'observer une pneumopathie, caractérisée cliniquement par un tableau de bronchopneumonie fébrile, et radiologiquement par une image de pneumonie hilifuge ou de miliaire à grains plus ou moins gros (3) ; le virus peut être isolé des crachats ; quant à l'étude anatomique elle a parfois montré une pneumonie interstitielle sans exsudation alvéolaire, avec altérations bronchiques.

Outre les atteintes pulmonaires on a décrit :

- des atteintes hépatiques avec augmentation des transaminases
- une atteinte fébrile isolée (33)
- et chez un malade de BODEY (9) un oedème pulmonaire et à l'ECG un bloc de branche gauche : l'autopsie retrouva des cellules à inclusion dans le myocarde et une myocardite focale.

Au cours des autopsies, des cellules à inclusions furent trouvées dans de nombreux autres organes (9) : glandes salivaires, tractus gastro intestinal, ganglions, rate, thyroide, surrénales, moelle, reins...

Pathogénie :

Ici encore, s'opposent les deux hypothèses pathogéniques de l'infection à CMV.

1) Primo infection : survenant soit spontanément sur un organisme déficient immunologiquement (par la maladie et sa thérapeutique), soit par transfusion ; cette thèse s'appuie sur les travaux de BODEY (9) qui trouve une grande fréquence d'atteintes chez des enfants de moins de 10 ans, tranche d'âge où l'on est moins susceptible d'avoir eu une exposition antérieure au CMV ; de plus 11 cas sur 13 survinrent sur une période d'un an chez des sujets ayant eu des contacts entre eux, ce qui faisait suggérer la possibilité d'une épidémie.

2) La réactivation d'un virus endogène latent à l'occasion d'une baisse des réactions de défense immunitaire dûe à l'hémopathie ou à son traitement est cependant fort probable dans la majorité des cas (10).

Précisons pour terminer que cette infection à CMV ne semble pas, d'après les études actuelles modifier le devenir des leucoses. Pour BODEY (9) l'évolution des leucoses aigues dans les groupes avec ou sans infection à CMV fut à peu près identique.

3) CMV et greffes d'organes

Le CMV a été fréquemment mis en cause dans les complications infectieuses suivant les greffes d'organes (en particulier de rein).

En 1964 le CMV fut incriminé sur des bases morphologiques comme responsable d'une maladie pulmonaire observée chez 47 % d'un groupe de receveurs d'organes morts (qui avaient reçu des immunodepresseurs).

Par la suite à Boston (69), un taux d'infection de 73 % fut établi par divers moyens chez des receveurs de greffe rénale qui survécurent plus d'un mois après transplantation.

A Denver (69) dans un groupe de 26 receveurs il y eut un pourcentage de virurie de 65 % et des signes sérologiques dans 70 % des cas.

Quant à CRAIGHEAD en 1969 (cité par JEDDI (24)), il estimait que 60 % des sujets porteurs de greffe rénale présentent une infection aigue dans les semaines suivant la transplantation ; tous ces chiffres prouvent bien à quel point les infections à CMV sont banales sur de tels terrains.

Ces infections surviennent toujours après un temps de latence de l'ordre de quatre à six semaines (10, 69). Elles peuvent être totalement latentes, se traduire par une fièvre isolée ou donner lieu à des signes cliniques ; mais dans l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de syndrome clinique en corrélation constante avec l'infection.

De nombreuses pneumopathies ont été décrites, et des atteintes spécifiques retrouvées dans les poumons lors de plusieurs autopsies (69).

Dans son étude sur six malades transplantés infectés par le CMV, ARMSTRONG en 1971 mit en évidence deux tableaux cliniques (2) :

- une mononucléose identique à celle du sujet sain
- une hépatite

Pour WELLER (69) de nombreuses autres localisations seraient possibles mais elles ne sont pas encore clairement démontrées.

C'est ainsi que l'atteinte du système nerveux central a été suspectée devant la découverte de lésions de la microglie dans les cerveaux de sujets transplantés morts après infection à CMV.

Le rôle du CMV dans les épisodes aigus terminaux tels que pancréatite hémorragique est aussi incertain mais difficile à ignorer quand les organes contiennent une quantité importante de virus.

Sur le plan pathogénique, l'infection peut être dûe :

- soit à la réactivation d'une infection latente, à la suite des mêmes facteurs que pour les hémopathies : il est toutefois bon de souligner que ARMSTRONG dans son étude (2), (trop limitée il est vrai) n'a pu mettre en évidence l'action depressive des thérapeutiques sur la formation des anticorps fixant le complément pour le CMV, même si les taux globaux d'Immunoglobulines étaient abaissés ; on ignore d'autre part pourquoi le CMV réapparaîtrait plus souvent que les autres virus du même groupe.

- soit bien sur à l'apport éxogène du virus
- par transfusion
- mais aussi par l'intermédiaire de l'organe greffé ; ceci est très tentant en ce qui concerne le rein dont on sait que les cellules sont fréquemment lésées par le CMV (24) (le virus latent a été d'ailleurs souvent retrouvé au niveau du rein) (57).

C'est dans cette optique que ARMSTRONG (2) jugeait prudent de faire avant la greffe des cultures d'urines du donneur, ou des biopsies rénales ; mais même ces épreuves pourraient être mises en défaut : un petit nombre de particules virales pouvant passer inaperçues et ensuite croitre lorsque le rein serait transplanté à un hôte sous immunodépresseurs.

Nous venons donc de voir l'infection à CMV sur certains terrains particuliers ; les hypothèses pathogéniques sont multiples. Il est possible cependant que dans tous les cas il s'agisse d'une maladie post transfusionnelle, puisque l'apport de sang est un trait commun à ces différentes situations.

VI - DIAGNOSTIC

1°) - Diagnostic anatomopathologiste :

Il fut autrefois le premier et seul moyen diagnostique ; et ce fut la découverte des volumineuses cellules à inclusions dans les glandes salivaires qui permit de connaître le "virus des glandes salivaires" devenu plus tard le CMV (24).

Actuellement son rôle est très limité, néanmoins utilisé dans les études nécropsiques, il a permis de souligner la fréquence des différentes atteintes viscérales chez des sujets morts de diverses affections malignes (3). Les cellules à inclusions se retrouvent, on l'a vu dans presque tous les organes en particulier, poumons, reins et foie (24) :

- au niveau du poumon : on les trouve dans la lumière alvéolaire ou bronchique, il existe de plus une alvéolite hémorragique diffuse ou en foyer que traduit la congestion vasculaire.

- dans le rein : le lieu d'élection des cellules est l'épithelium de la partie proximale des tubes contournés (ce sont ces mêmes cellules qui, détachées de l'épithelium et entrainées dans la lumière du tube se retrouveront dans l'urine).

- dans le foie enfin : on les découvre dans les canalicules biliaires, il existe de plus des signes de stase biliaire.

2°) - Le Diagnostic Virologique :

a) la recherche des cellules à inclusion dans les urines

L'étude cytologique des cellules épitheliales exfoliées a été longtemps le seul moyen diagnostique de routine ; c'est un examen simple qui vise à rechercher dans l'urine des cellules de grande taille dont le noyau contient l'inclusion typique.

Techniquement, ces recherches sont faites :

- soit après centrifugation du culot puis coloration (par exemple Giemsa) (4, 33)

- soit après filtrage des urines à travers une membrane (Millipore ou Gelman) et examen de la préparation après coloration directe sur la membrane rendue transparente (24).

Cette méthode n'est utilisée actuellement que chez le nouveau né et le nourrisson ; elle est presque toujours négative chez l'adulte.

En effet si elle peut donner des indications rapides en cas d'infection généralisée, l'isolement viral lui est de beaucoup préférable car elle présente de nombreuses causes d'erreur par défaut (57) :

- l'élimination cellulaire à un caractère intermittent

- il existe des infections à CMV sans localisation rénale.

- s'il existe une infection urinaire associée elle entraine une lyse des éléments cellulaires. Par ailleurs, c'est une méhtode peu spécifique car d'autres infections virales sont susceptibles de donner des images similaires.

b) L'isolement du virus :

Il représente la mise en évidence directe de l'organisme responsable par culture sur fibroblastes humains de divers prélèvements par exemple :

- la salive, mais les résultats sont peu fiables du fait de la fréquence du portage simple à ce niveau.

- prélèvements au niveau du col utérin intéressants en cours de grossesse, bien qu'on ne puisse actuellement en tirer que peu d'éléments tant pronostiques que thérapeutiques (57).

- tous tissus prélevés par biopsie ou post mortem

- mais surtout sang et urine

Virurie

Sa recherche (85) nécessite 4 ml d'urines recueillis stérilement dès l'émission dans le milieu de transport constitué de 2 ml de sorbitol à 70 % ; le tout devant être maintenu dans la glace jusqu'à inoculation. L'isolement viral à partir des urines est relativement aisé techniquement, maisl'on connait la longue durée de la virurie et un résultat positif ne permet pas à lui seul d'affirmer une infection aigue récente.

Virémie

Isolement du virus à partir de la couche leucocytaire du sang (10). Nécessite 10 ml de sang recueilli stérilement sur 100 U d'héparine sèche ; la positivité de cette réaction est beaucoup plus probante, en effet la virémie est contemporaine de la phase aigue de la maladie et ne dépasse pas habituellement trois semaines (15).

De toutes façons, la réussite des recherches est conditionnée par les précautions prises. On connait la grande fragilité du CMV ; le transport des échantillons jusqu'au laboratoire de virologie doit être très rapide ; ce transport doit s'effectuer dans de la glace pilée et ne pas dépasser 3 heures (24). L'inoculation se fait donc à des fibroblastes humains et l'identification du virus est faite d'une part sur l'aspect des lésions cellulaires leur mode d'évolution et l'examen cytologique des cellules après coloration ; d'autre part, sur l'affinité exclusive du virus pour les fibroblastes humains (à l'exclusion de toutes autres cellules qu'il s'agisse de cellules d'autres espèces animales ou même de cellules épithéliales humaines). Ce caractère (ainsi que la lenteur d'apparition de l'effet cytopathique et l'absence de cellules syncitiales) permet de différencier le CMV des autres virus du groupe herpes (24, 33). Précisons que l'identification du virus par des méthodes immunologiques n'est pas encore possible car on ne sait pas encore préparer de sérums animaux valables (24).

Il faut encore une fois rappeler la lenteur d'apparition des lésions cellulaires ; les premiers foyers de dégénerescence apparaissent en moyenne vers 8 à 10 jours (mais les extrêmes vont de 2 à 47 jours) et avant d'affirmer la négativité des cultures il faut les maintenir 8 semaines (34).

c) Les Méthodes Sérologiques

Les réaction habituellement utilisées en virologie peuvent être utilisées pour le CMV avec plus ou moins de difficultés selon leur nature.

1) La réaction de neutralisation :

Elle se fait rarement bien que les premiers auteurs l'aient utilisée ; elle utilise un A G infectieux et sa réalisation est délicate car le titrage

des A G infectieux nécessaires à la réaction est peu au point (33) ; cette méthode donne des résultats discutables et difficilement utilisables.

2) La réaction de fixation du Complément :

Bien qu'imparfaite, elle reste néanmoins la méthode sérologique de base, c'est en particulier sur elle que repose la séro épidémiologie.

Technique :

Il faut prélever deux échantillons à 10 - 15 jours d'intervalle (le premier étant très précoce) ; les titrages étant réalisés pas déviation du complément en présence d'un A G cytomégalique, obtenu à partir de cultures cellulaires infectées. On considère que la séroconversion est significative lorsque le titre du deuxième sérum est différent de quatre dilutions du premier (18).

Il existe d'abord des difficultés sur le plan technique ; il est parfois difficile de savoir précisément si le premier prélèvement est bien un sérum "précoce" car du fait de la persistance de la virurie il n'est pas toujours simple de définir le "début de la maladie". Ce qui fait que la variation des A C n'est pas toujours saisie au bon moment (24).

- sur le plan de l'interprétation se posent aussi des problèmes : il existe de nombreuses souches de CMV : . . tout utilisé pour le test la lignée AD 169, il semble que les résultats soient variables selon la souche avec des titres plus élevés dans un système homologue (24).

Weller (69) rapports une étude à partir de 24 enfants sur le test de fixation du complément, en utilisant 3 A G CMV différents. Or, seulement 22 étaient positifs pour les 3 AG, 7 n'étaient positifs que pour un seul antigène et il existe par ailleurs des cas (55) où un CMV est isolé chez un malade dont la sérologie demeure négative.

Devant une montée du taux des A C on se demandera s'il s'agit d'une infection primaire ou d'un effet de rappel et de même si le premier sérum était négatif car la notion d'A C persistants toute la vie n'est en rien admise par tous (57) ; certaines études (69) ont noté sur un échantillon de 12 enfants que deux d'entre eux au bout de deux ans n'avaient plus d'A C à un taux décelable.

- Enfin, chez le nouveau né, se posera le problème de la transmission des A C maternels. Les deux réactions suivantes vont permettre de répondre à certaines des incertitudes évoquées ci-dessus, mais elles ne sont pas encore entrées dans la routine.

3) La Réaction d'Immunofluorescence :

C'est un test très prometteur, car il est simple techniquement et il permet de dépister simultanément le titre en anticorps et la nature de ceux-ci grâce à un conjugué spécifique anti I g M.

HANSHAW (29) en 1968 en se basant sur les résultats obtenus par REMINGTON grâce à l'immunofluorescence indirecte dans la toxoplasmose, tenta d'appliquer cette méthode à l'infection à CMV.

Il mesura chez 50 sujets de 0 à 20 ans le niveau de macroglobulines détectables par immunofluorescence ; les premiers avantages de la méthode apparurent rapidement :

- Comme le test à l'immunofluorescence ne mesure que les anticorps I_gM qui ne traversent pas le placenta, leur détection implique une infection "active" de l'enfant (chez les individus plus âgés, ceci permet d'affirmer la primo infection).

- Ce test s'avera plus rapide que les autres, ne nécessitant qu'un seul échantillon de sérum et une faible quantité de sang.

- De plus, en dehors de la période néonatale il parut très fiable, aussi bien chez les individus avec symptômes que sans et fut même positif, dans des cas où les taux d'anticorps fixant le complément étaient bas ou nuls, et dans d'autres cas où les cultures urinaires étaient restées stériles.

Mais très vite également on se rendit compte des limites actuelles de cette méthode :

- En période néonatale certains nourrissons excréteurs de virus mais sans symptomes n'avaient pas d'anticorps décelables par immunofluorescence, et HANSHAW (66) conclut :
après avoir insisté sur la possibilité des conséquences tardives de l'infection

congénitale à CMV (retard mental...) et sur la nécessité donc de suivre ces enfants dès la naissance, que,
"en utilisant comme moyen diagnostique de masse le niveau de macroglobulines du cordon, certains enfants congénitalement infectés ne seraient pas identifiés".

- De plus, les auteurs se sont heurtés à des réactions croisées avec les autres virus du groupe herpes (57) : en particulier chez des malades atteints de MNI vraie, ou de varicelle (69).

4) L'agglutination de plaquettes porteuses du CMV (3) est la dernière méthode proposée. On a peu de recul pour juger de ses résultats ; elle semble avoir une bonne corrélation avec les résultats obtenus par la fixation du complément, mais l'agglutination parait plus sensible.

Pour WELLER (69) ses résultats entre les deux tests concordaient dans 85 % des cas mais souvent les titres étaient plus élevés dans l'agglutination de plaquettes.

(On peut aussi réaliser l'hémagglutination d'hematies tamisées sur lesquelles on fixe l'antigène viral ; là aussi il est trop tôt pour conclure).

VII - TRAITEMENT

1 - Curatif

A l'heure actuelle il n'existe pas de traitement efficace sur aucune des diverses formes de la maladie.

- dans la maladie congénitale, il s'agira surtout de mesures symptomatiques variables selon les cas : Exsanguino transfusion, héparine, transfusions (57).

- Dans les formes acquises les thérapeutiques employées furent toutes décevantes :

Les tentatives de traitement par l'Interferon, de même que celles par les inhibiteurs de virus à DNA (qu'il s'agisse de l'Idoxuridine (Idüviran) ou de la Floxuridine) eurent peu de résultats.

Ce sont, de plus des drogues très toxiques, dont l'emploi n'est justifié que dans les formes graves.

Dans les syndromes mononucléosiques, les antibiotiques sont inéfficaces (risque d'éruption avec l'ampicilline), les corticoides n'ont aucune utilité, et pourraient même théoriquement être dangereux (généralisation possible de l'infection).

Les cas d'infection acquise qui ont été traités, le furent souvent à cause de la très grande gravité des signes cliniques ou du fait d'un terrain déficient.

C'est ainsi que WILSON en 1972 devant la sévérité de l'atteinte myocardique traïta sa malade par la cytosine arabinoside sans aucun effet (71).

Par contre CANGIR et SULLIVAN en 1967 (13) ont traité cinq enfants leucémiques ayant des complications à CMV par la fluoxuridine associée à la prednisone, avec quelque succès semble-t-il.

2 - Prophylactique

La prévention de l'infection à CMV pourrait se faire dans plusieurs domaines.

On sait que 5 % des donneurs de sang sont porteurs de CMV et constituent une source notable de contamination ; il n'existe pas à l'heure actuelle de possibilité de dépistage rapide et fiable des sangs contaminés ; on se contentera donc d'utiliser du sang conservé depuis plus de trois jours (bien qu'il ne soit pas certain que ce soit une mesure suffisante).

L'infection congénitale est un risque non négligeable, près de la moitié des femmes arrive à l'âge de la procréation sans anticorps, et la nécessité d'une prévention vaccinale parait aussi justifiée que pour la rubéole.

Les travaux pour la préparation d'un vaccin sont en cours et il y a quelques mois STERN et ELEK (21) par cultures successives d'une souche AD 169 ont obtenu un vaccin atténué qui, dans ses premières expérimentations a semblé efficace et bien toléré ; c'est certainement un grand pas de fait vers l'éradication de l'infection à CMV et le vaccin une fois obtenu pourrait être proposé aux jeunes filles dès la puberté comme le vaccin antirubéoleux.

C O N C L U S I O N

A propos d'un cas de myocardite à Cytomégalovirus chez un nourrisson nous avons essayé de préciser quel était l'état actuel des connaissances sur l'infection acquise à CMV.

Notre observation concernait un nourrisson de 10 mois qui hospitalisé pour une pneumopathie fébrile avec lymphocytose sanguine, développa en cours d'hospitalisation une myocardite (avec cardiomégalie importante à la radio, et troubles de la repolarisation étendus à l'ECG) ; le diagnostic de myocardite à CMV fut affirmé par une séro-conversion typique (pas d'A C titrables au premier prélèvement - 1/64ème au deuxième)(par la méthode de fixation du complément).

A partir de cette observation, nous avons recherché dans la littérature les autres cas de myocardite à CMV : cinq cas où le CMV parait être l'agent responsable ont été décrits :

deux cas par KLEMOLA et KAARIAINEN en 1967 (40) chez deux femmes de 18 et 66 ans, qui présentèrent des altérations de l'ECG.

deux cas par STERNER en 1970 (66), chez deux femmes de 27 et 34 ans, avec également des signes électriques.

un cas enfin par WILSON en 1972 (71), chez une femme de 60 ans qui présenta elle, un tableau clinique sévère et des perturbations électriques.

L'atteinte myocardique apparait donc comme une rareté ; le petit nombre de cas publiés ne permet guère de tirer de conclusions d'ensemble ; le seul point acquis est l'absence d'un traitement efficace sur le virus ; quant au pronostic d'avenir, il parait variable : si les cas de KLEMOLA (40) et de STERNER (66), évoluèrent faborablement, la malade de WILSON (71) de même que

notre enfant ne sont toujours pas guéris après plusieurs mois d'évolution.

Si la localisation myocardique est peu fréquente, par contre l'infection à CMV en elle-même est banale et universellement répandue ; en reprenant les divers tableaux cliniques qu'elle est susceptible d'entraîner, on s'aperçoit de leur grande variété :

- Chez le sujet sain, l'infection peut rester inapparente, donner un syndrome mononucléosique proche de la MNI mais avec réaction de Paul et Bunnell négative, ou être responsable d'atteintes hépatiques pulmonaires et neurologiques.

- Au cours de ces dernières années, on s'est aperçu de la fréquence de l'infection dans certaines circonstances : après transfusion de sang frais (où elle peut créer un syndrome mononucléosique post transfusionnel) lors d'affections malignes, ou après greffe d'organe.

Quelque soit la traduction clinique, on connait mal les modes de transmission de l'infection ; un contact très étroit semble nécessaire à la propagation du virus ; quant à la source de contamination elle parait être constituée par des individus excrétant le virus dans la salive, l'urine, le lait ou les selles ; la transmission au nouveau-né lors du passage par la filière génitale maternelle reste discutée, mais deux autres possibilités sont apparues récemment : la transfusion de sang et la transplantation d'organe.

On possède différents moyens de poser le diagnostic d'infection à CMV : si la recherche des cellules à inclusions dans l'urine est considérée comme peu fiable au delà des premiers mois de la vie, si le diagnostic anatomopathologique n'est plus guère utilisé, on se sert surtout de l'isolement du virus (virurie et virémie) et des méthodes sérologiques ; dans ce dernier chapitre les réactions de neutralisation et de fixation du complément sont bien connues, par contre, l'immunofluorescence (et à un degré moindre l'agglutination des plaquettes) plus récentes paraissent très prometteuses.

Il faut enfin noter qu'actuellement il n'existe aucune thérapeutique efficace de l'infection à CMV ; cependant des travaux sont en cours pour la préparation d'un vaccin, et il y a quelques mois STERN et ELEK (21) ont obtenu un vaccin atténué qui s'il confirme son efficacité et sa bonne tolérance peut modifier totalement dans les années à venir le visage d'une infection qui est certes le plus souvent bénigne mais peut néanmoins tuer dans certaines circonstances et sur certains terrains.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur LESTRADET

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Président de l'Université de Paris VII

Professeur ALLIOT

B I B L I O G R A P H I E

1 - ANDERSON J.P., STERN H.
CMV as a possible cause of a disease ressembling infectious mononucleosis.
Br. Med. J. 1966, I, 672.

2 - ARMSTRONG D, BALAKRISHNAN S, STEGER L, YU B, STENZEL KH,
CMI Infection with viremia following renal transplantation.
Arch. Int. Med. 1971, 127, 111.

3 - AUBERTIN J, LENG B, LAGUT J Y, LE GALL F, BOGET JC.
Les infections acquises à CMV. Etude critique.
Bordeaux Med. 1972, 20, 2727.

4 - BADETTI L, GRAZIANI M,
Insuffisance cardiaque du nourrisson avec chorioretinite et inclusions cytomegaliques urinaires.
Pediatrie, 1966, 6, 717.

5 - BARON J, YOUNGBLOOD L, SIEWERS MF, MEDEARIS D,
The incidence of CMV, herpes simplex, rubella and toxoplasmose antibodies in microcephalic mentally retarded, and normocephalic children.
Pediatrics, 1969, 44, 932.

6 - BASTIN R, LAPRESLE C, DUFRENE F,
Syndrome mononucleosique après interventions chirurgicales cardiaques ou pulmonaires.
Bull. Men. Soc. Med. Hop. Paris, 1964, 115, 1195.

7 - BERENBERG W, NANKERVIS G,
Long term follow up of a CMV Inclusion disease in infancy.
Pediatrics, 1970, 46, 3, 403.

8 - BERGSTROM I, DALSTROM G.
Fever with a blood picture ressembling infection mononucleosic in operated tuberculous cases.
Acta Tuberc. Scand. 1957, 34, 132.

9 - BODEY GP, WERTLAKE PT, DOUGLAS G, LEVIN RH.
CMI Inclusion disease in patients with acute leukemia.
Ann. Int. Med 1965, 62, 5, 899.

10 - CALAMY G.
Infection humaine à CMV.
Rev. Prat. (Suppl.) 1973, 18, 1669.

11 - CALAMY G, FERCHAL F, PEROL Y, BASTIN R.
Syndrome mononucleosique post transfusionnel et CMV.
Lyon Med. 1971, 225 (N° spécial) 31.

12 - CANGIR A, SULLIVAN MP.
The occurence of CMV Infections in childhood leukemia.
J.A.M.A. 1966, 195, 616.

13 - CANGIR A, SULLIVAN MP, SUTOW WN.
CMV Syndrome in children with acute leukemia.
J.A.M.A. 1967, 8, 612.

14 - CARLSTROM G.
Virologic studies on CMI disease.
Acta Pediat. 1965, 54, 17.

15 - CARLSTROM G, ALDEN J, BELFRAGE S, HEDENSTROM G, STERNER G,
Acquired CMV Infection.
Br. Med. J, 1968, 2, 5604, 521.

16 - CARTER A.R.
CMV disease presenting as hepatitis.
Br. Med. J, 1968, 3, 786.

17 - COOMBS R.
CM Inclusion Body Disease associated with acquired auto immune hemolyticanaemia.
Br. Med. J, 1968, 2, 743.

18 - DAO C.
Aspects cliniques, hématologiques, virologiques des affections à CMV.
Sem. Hop. Paris, 1973, 49, 4, 273.

19 - DIOSI P, MOLDOVANE, TOMESCU N.
Latent CMV infection in blood don ors.
Br. Med. J, 1969, 4, 660.

20 - DUVALL CP, CASAZZA AR, JUINLEY R M,
Recovery of CMV from adults with neoplasic disease.
Amer. Int. Med, 1966, 64, 531.

21 - ELEK SD, STERN M.
Development of a vaccine.
Lancet 1974, I, I.

22 - FOSTER KM, JACK I,
Isolation of CMV from the blood leucocytes of a patient with the post transfusion mononucleosis.
Austr. Ann. Med. 1968, 17, 135.

23 - FOSTER KM, JACK I,
A prospective study of the role of CMV in post transfusion mononucleosis.
New. Eng. J. Med. 1969, 280, 1311.

24 - GAUDIN OG, JEDDI M.
La Maladie des Inclusions Cytomégaliques.
EMC, Editions Techniques Paris, 1972, 2, 8052.

25 - GOLDMAN JM, AISENBERG AC.
Incidence of antibody Epstein Barr Virus, herpes simplex and CMV in Hodgkins disease.
Cancer 1970, 26, 327.

26 - GOODPASTURE EW, TALBOT FB.
Nature of protozoan like cells in certain syndrome secondary to epidemic infection.
Am. J. Dis. Child, 1921, 21, 415.

27 - HANSHAW JB.
CMV Complement fixing antibodies in microcephaly.
New Eng. J. Med, 1966, 275, 476.

28 - HANSHAW JB, BETTS RF, SIMON G.
Acquired CMV Infection.
New. Eng. J. Med 1965, 272, 12, 602.

29 - HANSHAW JB, STEINFELD MJ, WHITE CJ.
Fluorescent Antibody Test for CMV macroglobulin.
New Eng. J. Med 1968, 279, 566.

30 - HENSON D.
CMV Hepatitis in an adult. An autopsy report.
Arch. Pathol. 1962, 88, 199.

31 - HILL RB, ROWLANDS DT, RIFKIND D.
Infectious pulmonary disease in patients receiving immunosuppressive therapy for organ transplantation.
New Eng. J. Med. 1964, 271, 1021.

32 - IRONSIDE AG, TOBIN J.
CMV Infection in the adult.
Lancet 1967, 2, 615.

33 - JEDDI M, GAUDIN OG.
Le Virus cytomegalique ; son rôle en pathologie humaine.
Concours Méd. 1971, 21, 3965.

34 - JESIONEK, KIELOMENOGLOU.
Uber einen Befund von Protozoenartigen Gebilden in den organen eines Feten.
Munch. Med. Wschr. 1904, 51, 1905.

35 - JORDAN C, WYATT MD.
Spontaneous CMV Mononucleosis.
Ann. Med. Int. 1973, 2, 153.

36 - KAARIAINEN L, KLEMOLA E, PALOHEIMO J.
Rise of CMV Antibodies in an infectious mononucleosis like syndrome after transfusion.
Br. Med. J. 1966, 1, 1270.

37 - KAARIAINEN L, PALOHEIMO J, KLEMOLA E.
CMV Mononucleosis : isolation of the virus and demonstration of subclinical infections after fresh transfusion in connection with open heart surgery.
Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. 1966, 44, 297.

38 - KERZEL H, ANDERSEN JJ, GRAVES EN TORBEN IVERSEN.
CMV Infection among infants admitted to a pediatric department
Acta Pediat. Scand. 1972, 4, 445.

39 - KLEMOLA E.
CMV Infection in previously healthy adults.
Ann. Int. Med. 1973, 2, 267.

40 - KLEMOLA E, KAARIAINEN L, VON ESSEN R, HALTIA K, KOIVUNIEMI A et V, BONSDORFF CH.
Further studies on CMV Mononucleosis in previously healthy individuals.
Acta Medica Scandin. 1967, 182, 3, 311.

41 - KLEMOLA E, VON ESSEN R, WAGER D, HALTIA K, KOIVUNIEMI A, SALMI I.
CMV Mononucleosis in previously healthy adults.
Ann. Int. Med. 1969, 71, 1, 11.

42 - KLEMOLA E, WEEKMAN N, HALTIA K, KAARIAINEN L.
The Guillain Barré syndrome associated with acquired CMV Infection.
Acta. Med. Scandin. 1967, 181, 5, 603.

43 - KLEMOLA E, KAARIAINEN L.
CMV as a possible cause of a disease ressembling Infectious Mononucleosis.
Br. Med. J. 1965, 2, 1099.

44 - KLEMOLA E, VON ESSEN R, PALOHEIMO J.
CMV antibodies in donors of fresh blood to patients submitted to open heart surgery.
Scand. J. Inf. Dis. 1969, 1, 137.

45 - LAMB SG, STERN H.
CMV Mononucleosis with jaundice as presenting sign.
Lancet, 1966, 2, 11, 1003.

46 - LANG DJ, HANSHAW JB.
CMV and the post perfusion syndrome.
New Eng. J. Med. 1969, 280, 1145.

47 - LANG DJ, SCOLNICK E, VILLERSON J.
Association of CMV Infection with the post perfusion syndrome.
New Eng. J. Med. 1968, 278, 1147.

48 - LEONIDAS JC.
Menetrier disease and CMV Infection in childhood.
Amer. J. Dis. Child. 1973, 126, 806.

49 - LE TAN VINH
La maladie des Inclusions cytomegaliques (à partir de six observations).
Semaine Hop. Paris (ANN. PED.) 1957, 33, 514.

50 - MAC CRACKEN GH Jr, SHINEFIELD MR.
Immunoglobulin concentrations in new born infants with congenital cytomegalic inclusion disease.
Pediatrics 1965, 36, 933.

51 - MAC CRACKEN GH, SHINEFIELD MR, COBB K, RAUSEN AR, DISCHE MR.
Congenital Cytomegalic Inclusion disease. A longitudinal study of 20 patients.
Am. J. Dis. Child. 1969, 117, 522.

52 - MEDEARIS DN Jr.
Observations concerning human CMV Infection and disease.
Bull. John Hopskins Hosp. 1964, 114, 181.

53 - NIGRO N, ROSA M, BRUNET MR, IUDICELLO P.
La malattia da CMV nell'infanzia (considerazioni cliniche ed epidemiologiche).
Minerva Pediatrica 1973, 12, 533.

54 - OBSON LC, KETUSINHA R, MANSUWAN P, SNITBHAN R.
Respiratory tract excretion of CMV in thai children.
J. Pediat. 1970, 77, 499.

55 - PACOTTE RC.
Infections à CMV de l'adulte. Aspects cliniques biologiques épidémiologiques et prophylactiques.
Thèse Paris 1973 N° 103.

56 - PETRAKIS NL, POLITIS C.
Prolonged survival of viable mitotically competent mononuclear leucocytes in stored whole blood.
New Eng. J. Med. 1962, 267, 286.

57 - PLANCHIN H, MONNET P.
La maladie des Inclusions Cytomegaliques.
Med. Inf. 1974, 8, 815.

58 - PRINCE AM, SZMUNESS W, MILLIAN SJ, DAVID DS,
CMV Infections associated with blood transfusions.
New Eng. J. Med 1971, 284, 1125.

59 - RASANEN V, SAIKKU P.
CMV hepatitis.
Lancet 1967, 1, 772.

60 - ROWE WP, HARTLEY JW, WATTERMAN S,TURNER HC, HUEBER RJ.
Cytopathogenic agent ressembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956, 92, 418.

61 - ROWE WP, HARTLEY JW, CRAMBLETT HG, MASTROTA FM,
Detection of human salivary gland virus in the mouth and urine of children.
Am. J. Hyg. 1958, 67, 57.

62 - SMITH MG.
Propagation in tissue culture of a cytopathogenic virus from humain salivary gland virus disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956, 92, 424.

63 - STERN H.
Isolation of CMV and clinical manifestations of infection at different ages.
Br. Med. J. 1968, 1, 559, 665.

64 - STERN H, ELEK SD.
The incidence of Infection with CMV in a normal population ; a serological study in greater London.
J. Hyg. (Camb.) 1965, 63, 79.

65 - STERN H, TUCKER SM.
CMV Infection in the newborn and in early childhood.
Lancet 1965, 2, 1268.

66 - STERNER G, AGELL BO, WAHREN B, ESPMARK A.
Acquired CMV Infection in older children and adults.
Scand. J. Infect. Dis 1970, 2, 95.

67 - TOBIN J O'H.
CMV Infection in the North West of England. A report on a two year study.
Arch. Dis. Child. 1970, 45, 513.

68 - TOGHILL PJ, BAILEY ME.
CMV Hepatitis in the adult.
Lancet 1967, 1, 1351.

69 - WELLER TH.
Les CMV.
New Eng. J. Med. 1971, 285, 4, 203.

70 - WELLER TH, HANSHAW JB, SCOTT DE.
Serologic differenciation of viruses responsable for cytomegalic inclusion disease.
Virology 1960, 12, 130.

71 - WILSON RSE, MORRIS TH, REES JR.
Myocardite à CMV.
Br. Heart J. 1972, 8, 865.

72 - ZUELZER WW, STUHLBERG CS, PAGE RM, TEVUVA J, BRAUGH AJ.
The etiology of acquired hemolytic anemia.
J. Pediat. 1965, 67, 443.